


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 401/12, 401/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 417/12, 401/12, 401/12, 401/14, 401/12, 405/12, 417/12, 405/12, 265/26	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/27819</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Mai 2000 (18.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08478  (22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 1999 (09.11.99)  (30) Prioritätsdaten: 9824579.8 10. November 1998 (10.11.98) GB 199 10 396.8 3. März 1999 (03.03.99) DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathhöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-	bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttenz (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).  (74) Anwalt: MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides.

(57) Zusammenfassung

Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabon	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Anthranilsäureamide und deren Verwendung als  
5 Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente  
Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung  
der Anthranilsäureamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie  
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,  
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom,  
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne  
Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome,  
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,  
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und  
Arteriosklerose sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen  
führen.

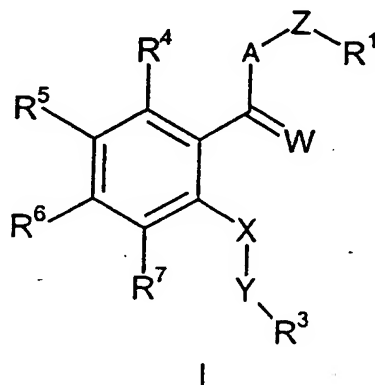
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung  
20 derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer  
Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-  
Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch  
lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren  
gehemmt werden kann.

25 Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen  
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß  
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen  
wird.

Es sind bereits Phenyl-Anthranilamid-Derivate bekannt, die als Angiotensin II-Antagonisten (EP 564 356) und als Entzündungshemmer und Anti-Ulcera-Verbindungen (U.S. 3,409,668) zur Anwendung kommen.

5

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



10

in der

A

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

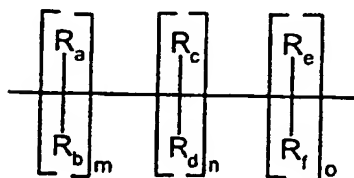
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,  
verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die  
Gruppe

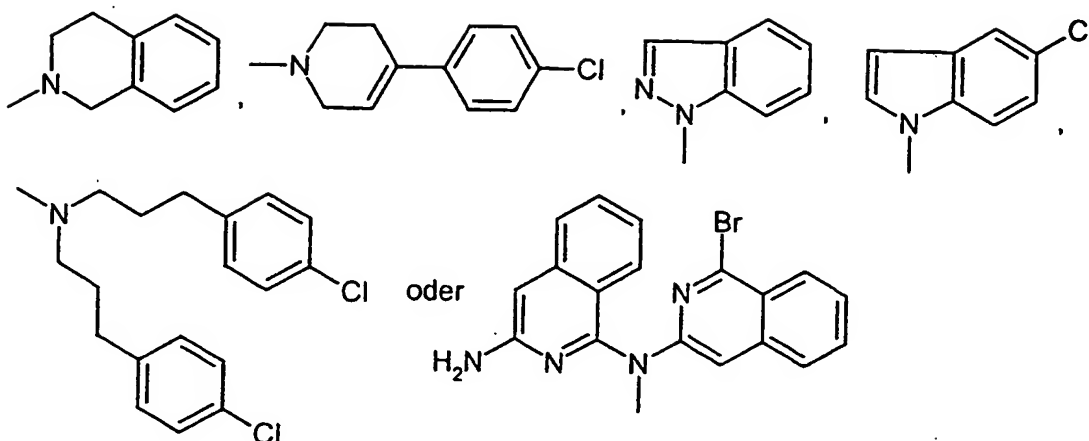
15



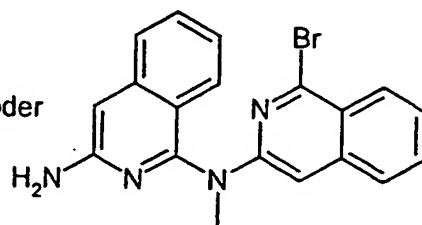
20

steht,

oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe



oder



5

bilden,

m, n und o

q

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen und /oder  $R_a$  und oder  $R_b$  mit  $R_c$  und oder  $R_d$  oder $R_c$  mit  $R_e$  und oder  $R_f$  eine Bindung bildenkönnen, oder bis zu zwei der Reste  $R_a-R_f$  eineBrücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  oder zu $R^2$  schließen können,

10

15

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

p

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-

oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, ein-oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $C_{1-6}$ -Alkoxy substituiertes Aryl oder

Heteroaryl steht, mit Ausnahme der

Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

20

die =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A gebunden ist,

R<sup>2</sup>

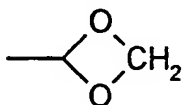
für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>i</sub> von Z oder zu R<sub>i</sub> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

R<sup>3</sup>

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bityklisches Aryl oder Heteroaryl steht,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

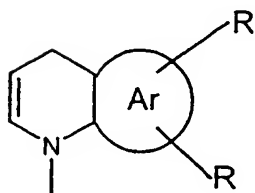
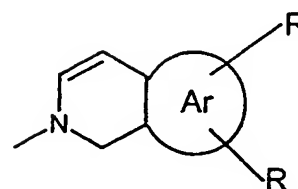
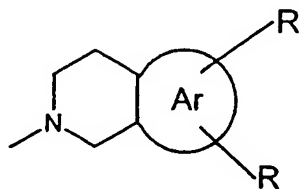
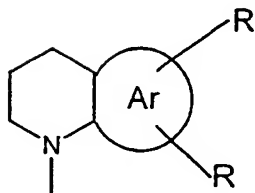
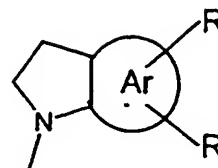
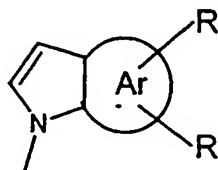
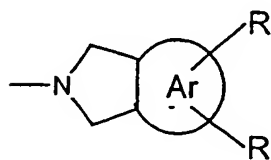


bilden,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.

Falls  $R^2$  eine Brücke zu  $R^1$  bildet, entstehen Heterocyclen, an die  $R^1$  ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



5

Stellen  $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$  Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

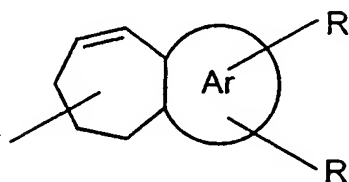
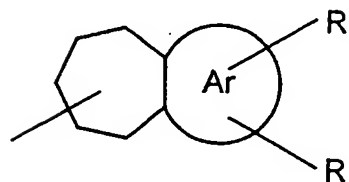
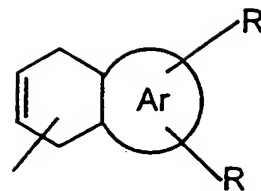
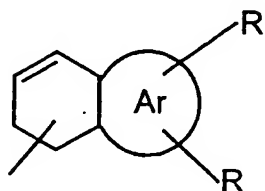
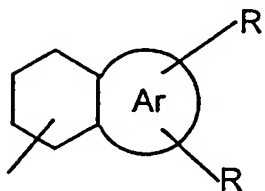
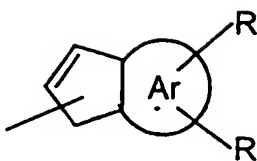
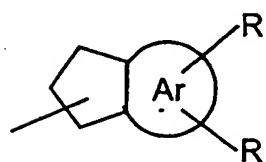
Bilden  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$  und/ oder  $R_d$  mit  $R_e$  und/ oder

10  $R_f$  eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

Bilden  $R_a - R_f$  eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

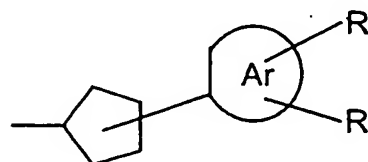
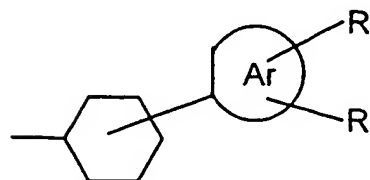
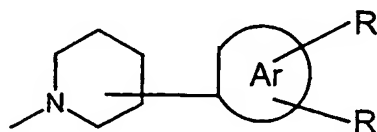
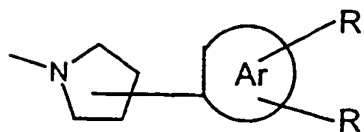
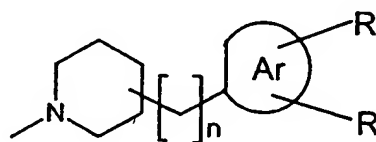
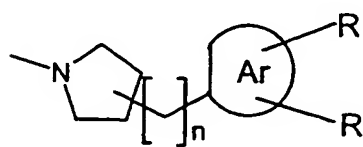
15 Bilden bis zu zwei der Reste  $R_a-R_f$  eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  aus, so ist Z zusammen mit  $R^1$  ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

Beispielsweise seien genannt:



- Schließt einer der Reste  $R_a - R_f$  zu  $R^2$  eine Brücke, so bildet sich ein
- 5 Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann.

Beispielsweise seien genannt:





Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt  
5 werden.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

10 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

15 Die Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-  
20 en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

25 Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate, wobei bei  
30 benzokondensierten Heteroarylresten die Bindung sowohl am Heterozyklus als auch am Benzoring stehen kann.

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, SO<sub>q</sub>R<sup>5</sup> oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl, wobei q für 0 – 2 steht.

5

Ist eine saure Funktion enthalten sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-

10 Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

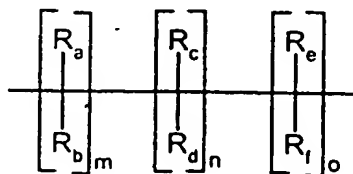
Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure,

15 Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

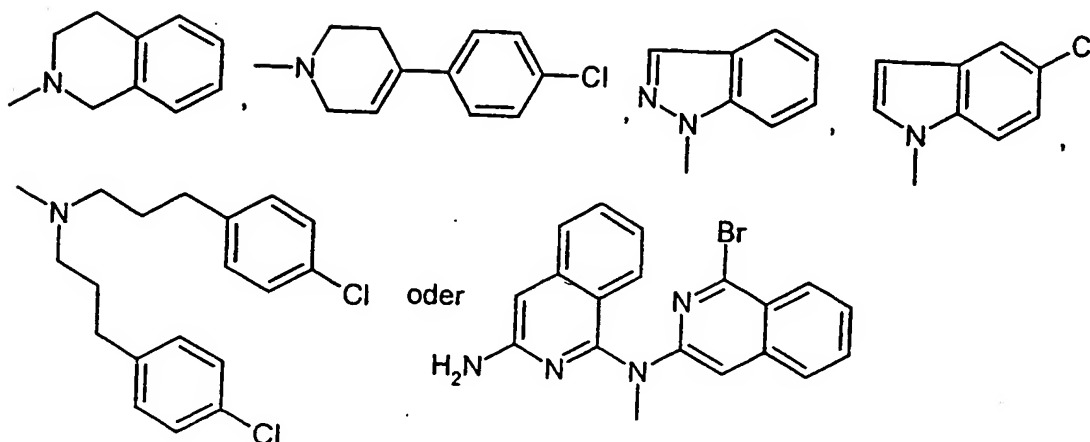
Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

20

A	für die Gruppe =NR <sup>2</sup> steht,
W	für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR <sup>8</sup> , steht,
25 Z	für die Gruppe =NR <sup>10</sup> , =N- oder -N(R <sup>10</sup> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>q</sub> -, verzweigtes oder unverzweigtes C <sub>1-6</sub> -Alkyl oder die Gruppe



steht,

oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

q

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>

X

Y

p

R<sup>1</sup>

für 0 – 3 steht,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

C<sub>1-4</sub> Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,für die Gruppe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,

für 1-4 steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

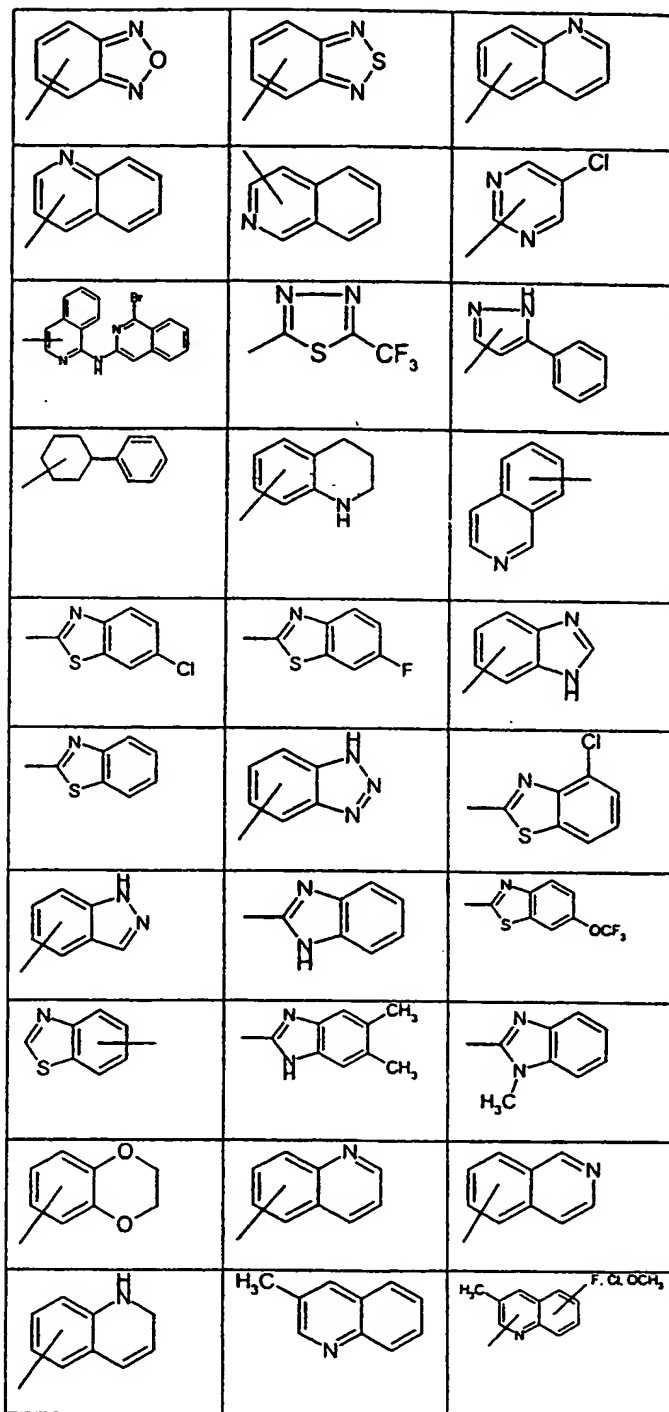
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl

oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die

Gruppe



steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl  
 oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup>  
 Gruppe in der Bedeutung von A stehen,

R<sup>2</sup>

für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>i</sub> von Z oder zu R<sub>1</sub> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

5

R<sup>3</sup>

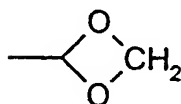
für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bityklisches Aryl oder monozyklisches oder bityklisches Heteroaryl steht,

10

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe

15



bilden,

20

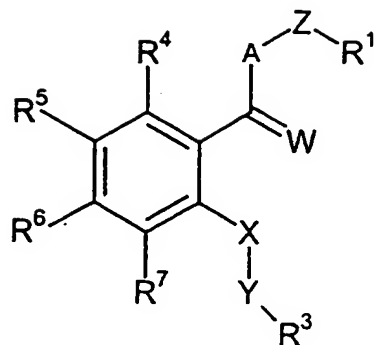
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

25 Auch besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I

12



I

in der

A

für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

5

W

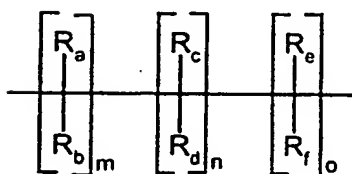
für Sauerstoff, Schwefel oder zwei

Wasserstoffatome steht,

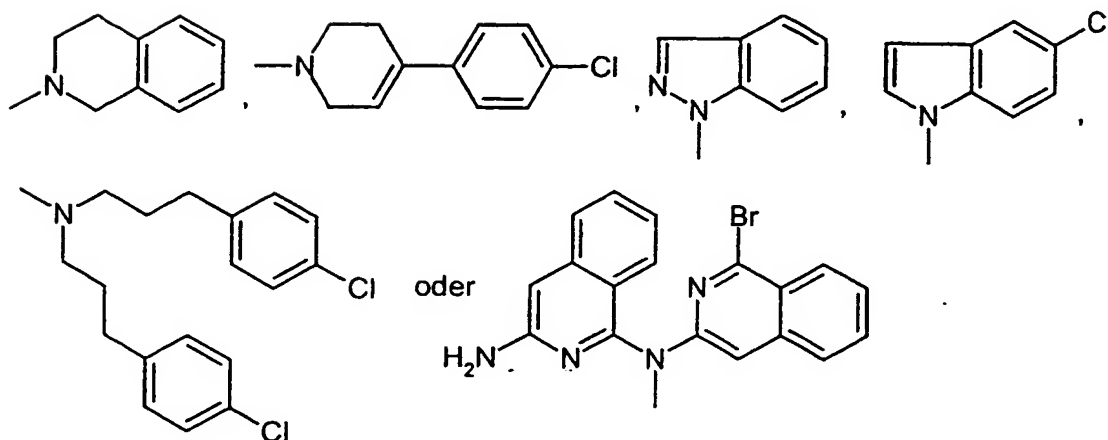
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$ ,  $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ 

oder die Gruppe



10

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

bilden,

m, n und o

q

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

X

Y

 $R^1$ 

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

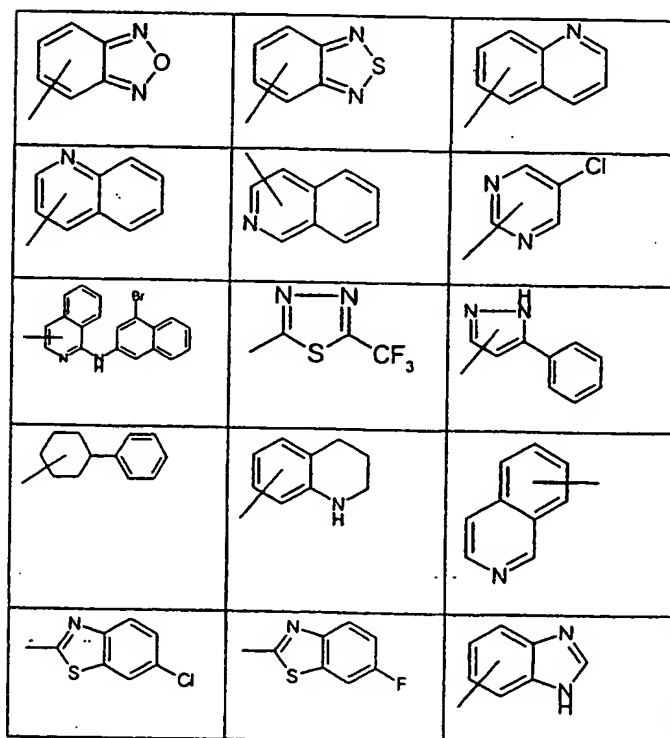
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol,

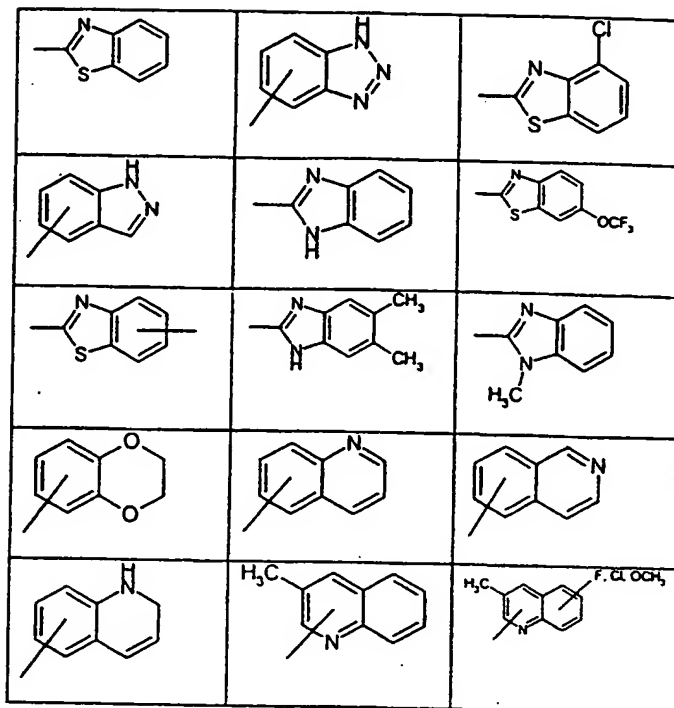
6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl,

oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

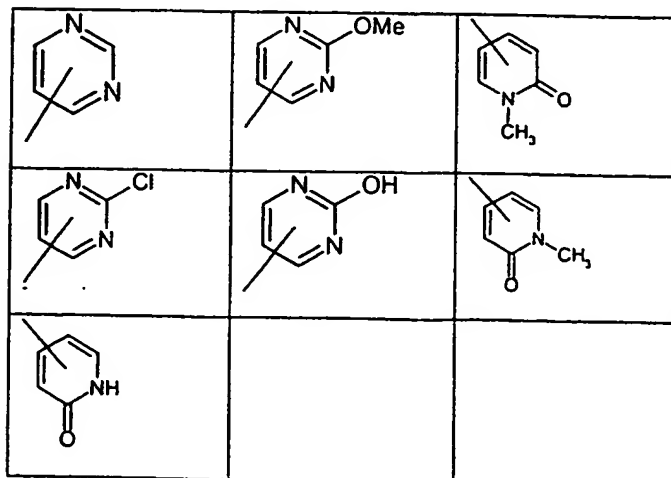
Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe





steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder die Gruppe



steht,



R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl  
stehen,

5

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,  
sowie deren Isomeren und Salze.

10

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen  
Formel I erwiesen, in der

A

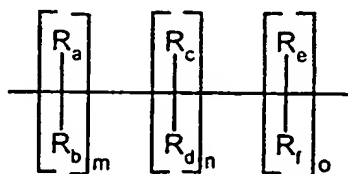
für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

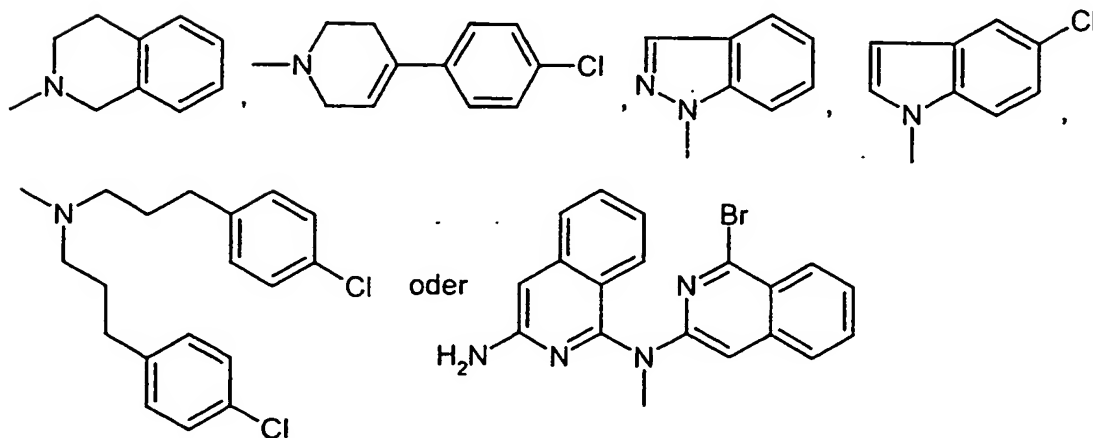
für Sauerstoff steht,

15

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N<sup>-</sup>,-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe

steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die  
Gruppe



m, n und o

q

5

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

X

Y

 $R^1$ 

10

15

bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

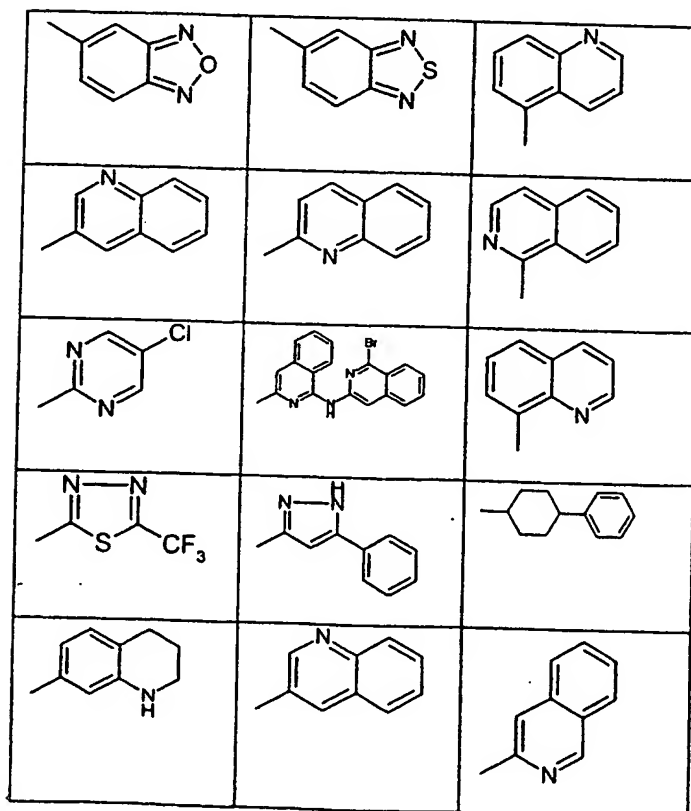
Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

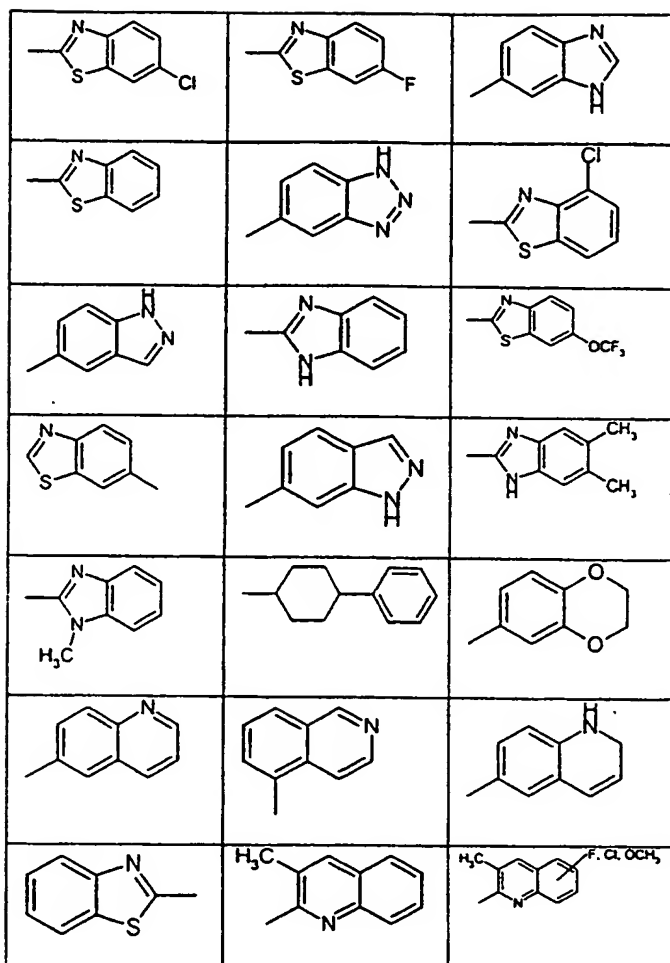
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



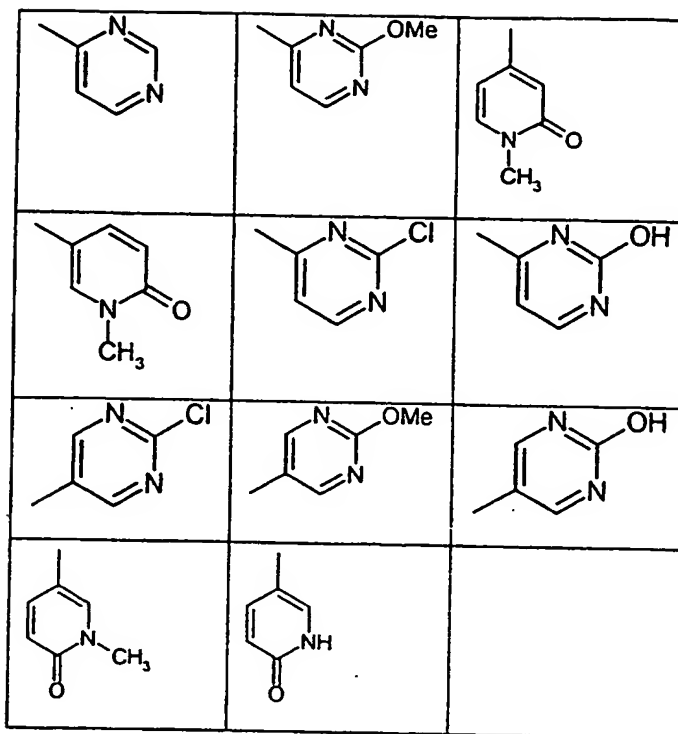


5

 $R^2$  $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der  $=NR^2$  Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl  
stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und  
Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der  
allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A

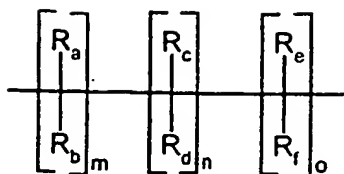
für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

W

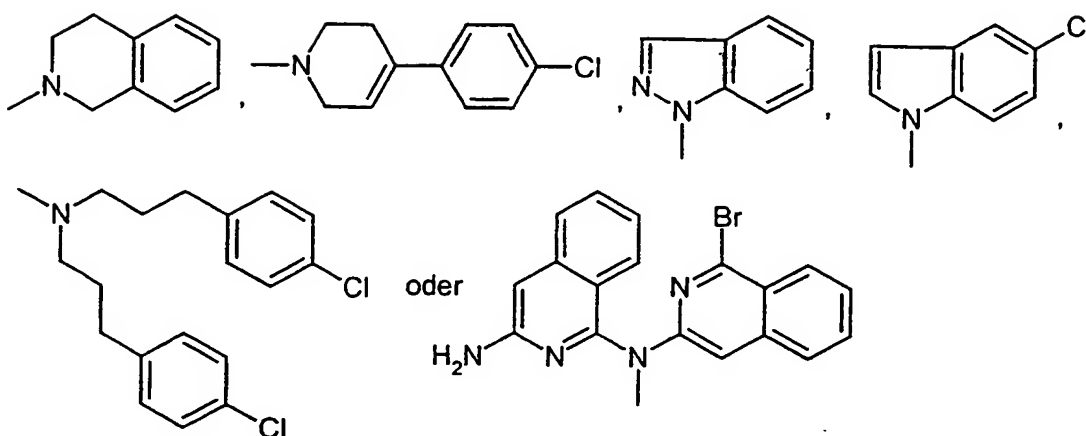
für Schwefel steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe



steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe



5

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

q

für 1 – 6 steht,

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen,

10

X

für die Gruppe =NR<sup>9</sup> oder =N- steht,

Y

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,

R<sup>1</sup>

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

15

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

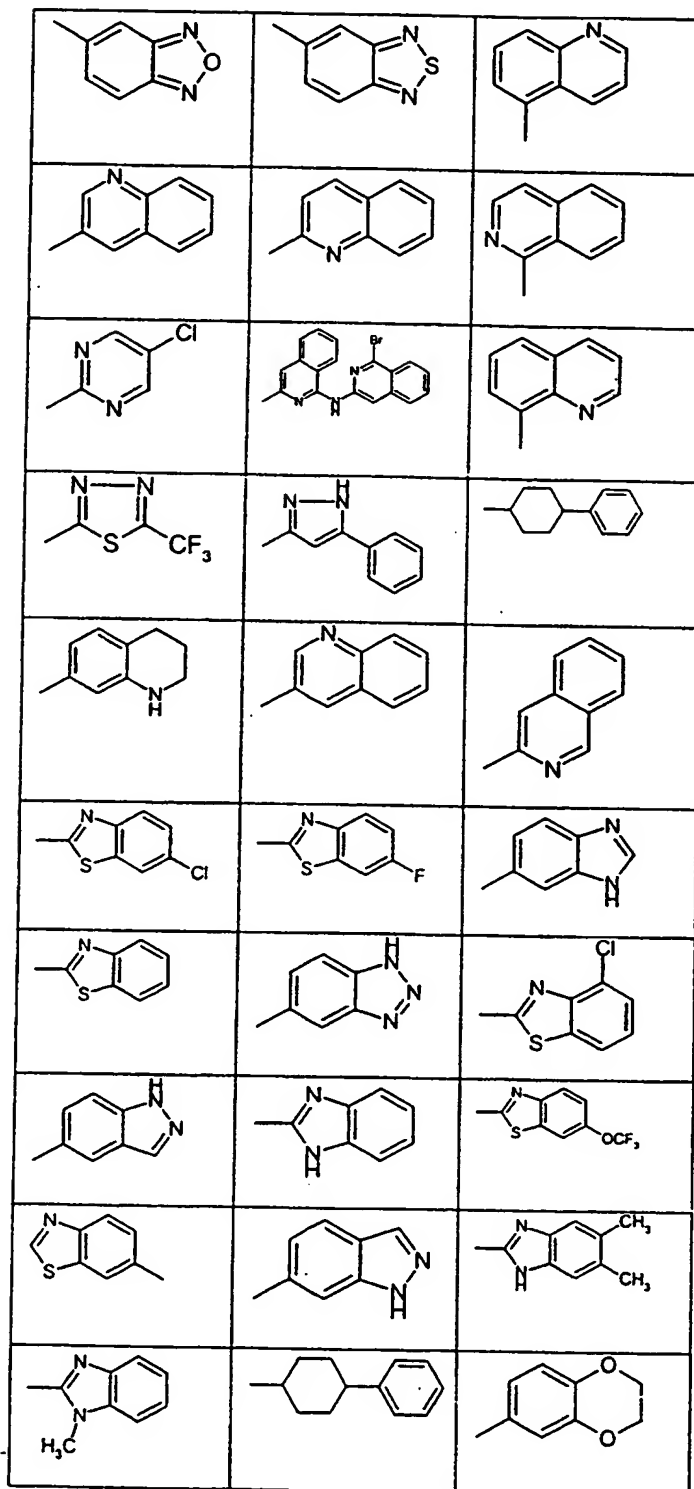
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

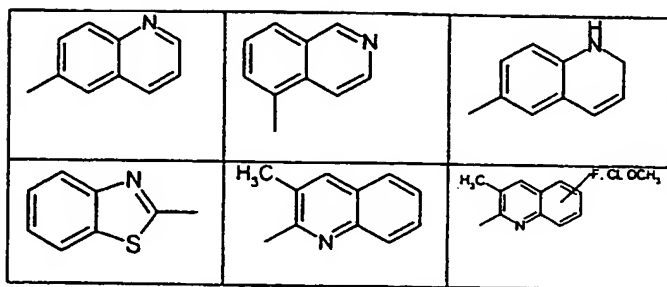
naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



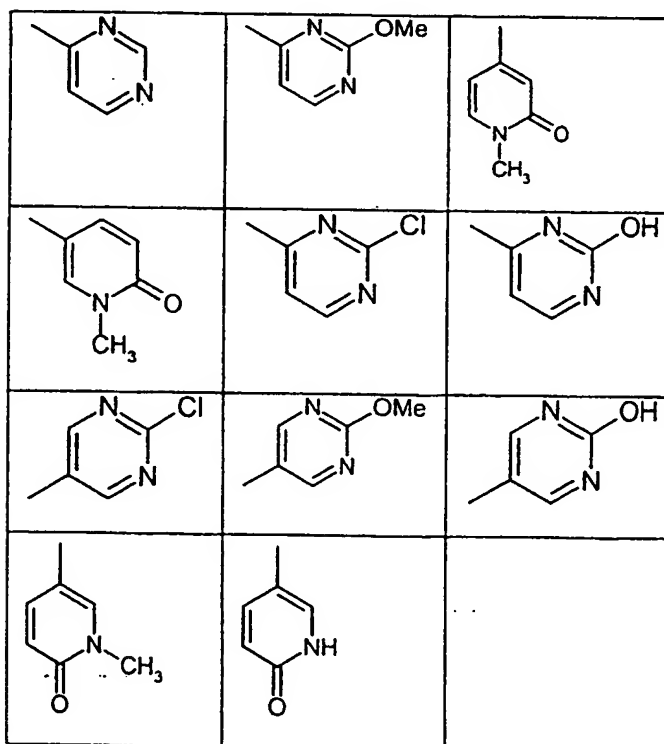


5

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

10



15

steht,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl  
stehen,

5

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und  
Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,  
sowie deren Isomeren und Salze.

10

Ebenfalls als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der  
allgemeinen Formel I erwiesen, in der

A

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

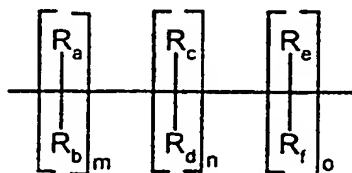
W

für zwei Wasserstoffatome steht,

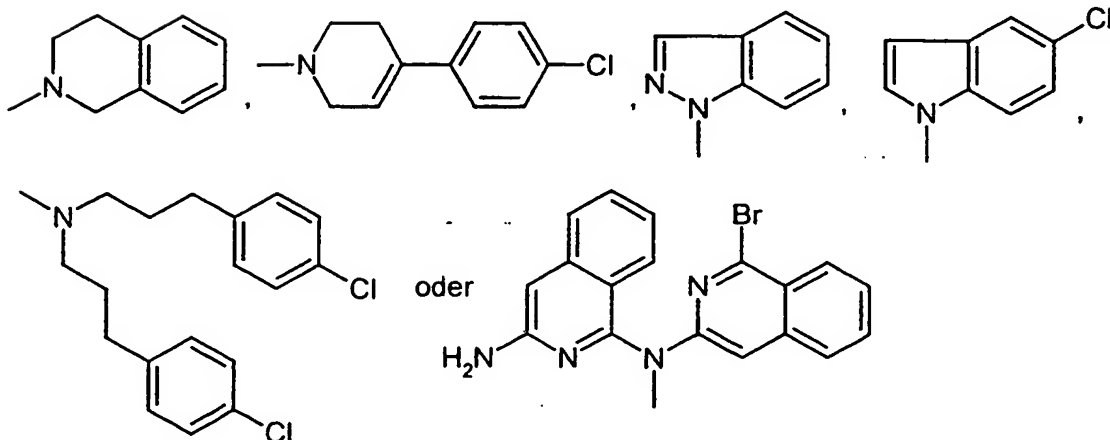
15

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup>, =N-,  
-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- oder die Gruppe

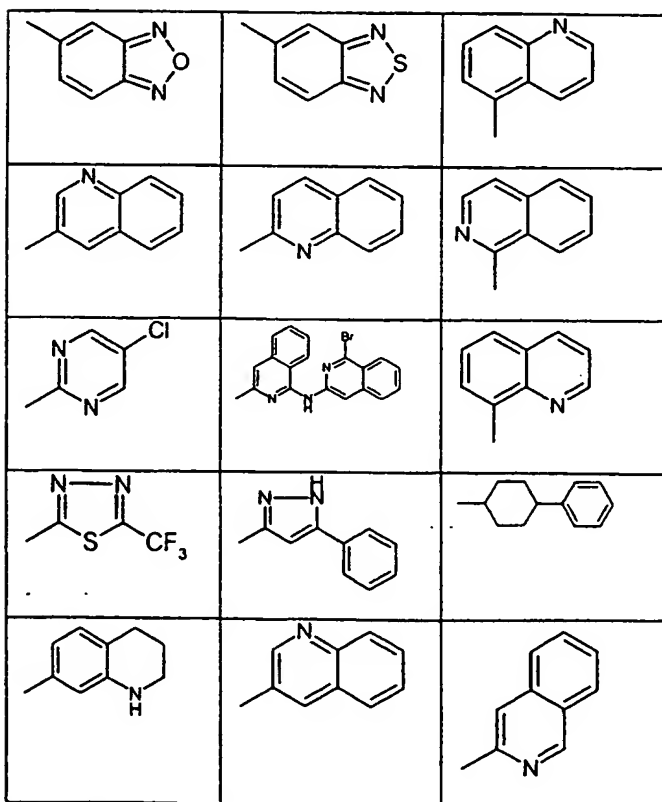


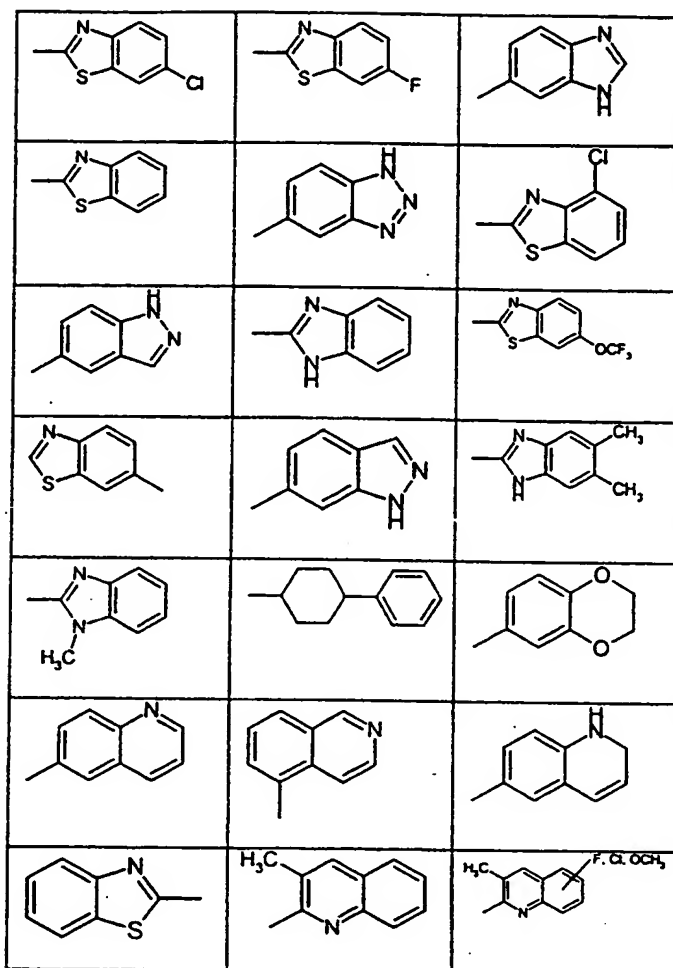
steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die  
Gruppe





bilden,  
 m, n und o für 0 – 3 stehen,  
 q für 1 – 6 steht,  
 5  $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,  
 X für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,  
 Y für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,  
 10  $R^1$  für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe



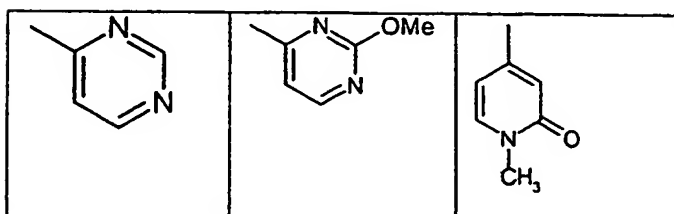


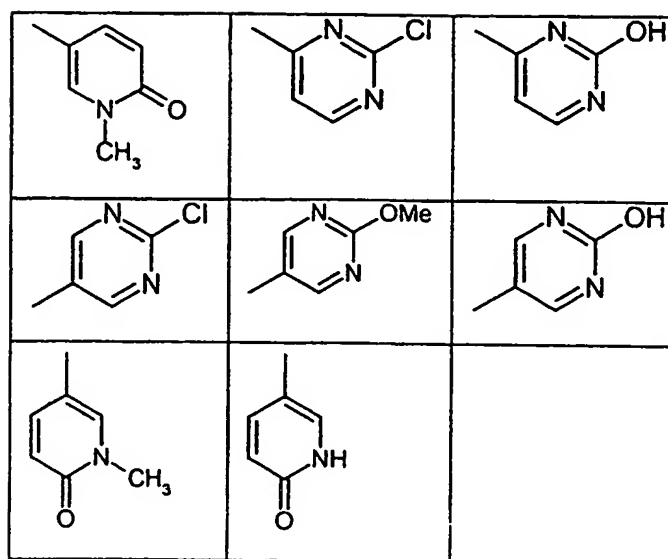
5

R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe





steht,

5         $R^4$  und  $R^7$         unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

$R^5$  und  $R^6$         unabhängig voneinander für Wasserstoff und Halogen stehen,

10         $R^9$         für Wasserstoff steht,

$R^{10}$         für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

15        Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h. bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

20        Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils  
5 eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von  
10 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der  
15 erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur  
Behandlung von Tumoren.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie  
25 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls zum Einsatz kommen bei der Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehand-

lung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

- 5 Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen  
10 erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- 15 Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen  
20 Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,

- Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne  
25 Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem  
30 Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete

- 5 pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als
- 10 Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

- Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder
- 15 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

- Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch
- 20 Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

- Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel

- 25 Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

- 30 Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und

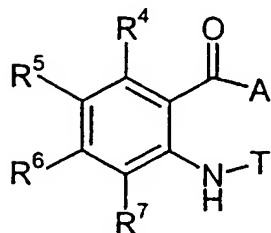
ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden  
5 kann.

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

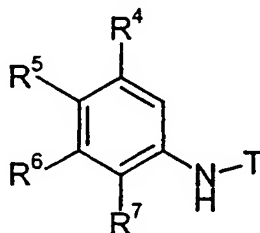
- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

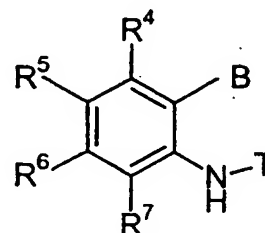
15



II



III



IV

- worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe  
20 und A Halogen oder  $OR^{13}$  ist, wobei  $R^{13}$  ein Wasserstoffatom,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $C_{1-4}$ -Acyl bedeutet oder einen Ring mit T schliesst, zunächst N alkyliert und dann COA in ein Amid überführt und dann gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder zunächst in daß Amid überführt und anschließend N-alkyliert oder

- 25 b) eine Verbindung der Formel III

worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe bedeuten orthometalliert und dann durch Abfang mit einem Elektrophil in ein

Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert,  
oder

5

c) eine Verbindung der Formel IV

worin  $R^4$  bis  $R^7$  die obige Bedeutung haben und T H oder eine Schutzgruppe und B Halogen oder O-Triflat, O-Tosylat oder O-Mesylat bedeuten in ein Amid überführt, dann die Schutzgruppe abspaltet und die Aminogruppe alkyliert

10

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen drei Fällen vertauscht werden.

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der

15 Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Diese Methode ist auch bei ungeschützten Anthranilsäureestern anwendbar. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

20

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten

25 Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201)  
30 oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin bei HATU vorzugsweise bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Diese Methoden sind auch bei den



- ungeschützten Anthranilsäuren zu benutzen. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden. Ein vorheriger Schutz der Aminogruppe beispielsweise als
- 5 Amid ist nicht in allen Fällen erforderlich, kann die Reaktion aber günstig beeinflussen. Ein besonderes Ausgangsmaterial sind Isatosäureanhydride, bei denen der Schutz der Aminogruppe und die Aktivierung der Säurefunktion gleichzeitig vorliegen.
- 10 Wenn man das Amin vorher in die BOC-geschützte Verbindung überführt, lässt sich die ortho-Stellung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium metallieren und anschliessend mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten zu den Anthranilamiden bzw.
- 15 Anthranilthioamiden abfangen. Ein Brom- oder Jodsubstituent in dieser ortho-Stellung erleichtern durch Halogen-Metall-Austausch die ortho-Metallierung. Als Lösungsmittel eignen sich Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan aber auch Mischungen daraus. Die Zugabe von Komplexbildnern wie Tetramethylethyldiamin (TMEDA) ist vorteilhaft. Die
- 20 Temperaturen bewegen sich zwischen -78°C und Raumtemperatur. Die Spaltung der BOC-Amide erfolgt durch Behandlung mit Säuren wie Trifluoressigsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des
- 25 Lösungsmittels oder mit wässriger Salzsäure vorzugsweise 1N-Salzsäure in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dioxan bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

- Die Amidgruppe kann aber auch durch Carbonylierung eingeführt werden. Dazu geht man von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV (o-Jod-, o-Brom- oder o-Triflyloxyanilinen) aus, die mit Kohlenmonoxid bei Normal- oder
- 30 auch erhöhtem Druck und einem Amin in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie zum Beispiel Palladium(II)chlorid oder Palladium(II)acetat oder auch Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) in

Lösungsmitteln wie Dimethylformamid umgesetzt werden. Die Zugabe eines Liganden wie Triphenylphosphin und die Zugabe einer Base wie Tributylamin kann vorteilhaft sein. (s. beispielsweise J.Org.Chem. 1974, 3327; J.Org.Chem. 1996, 7482; Synth. Comm. 1997, 367; Tetr.Lett 1998, 2835)

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten. .

Die Produkte können als elektronenreiche Aromaten auch elektrophilen aromatischen Substitutionen unterworfen werden. Die Substitution erfolgt dann in der ortho- oder para-Position zu der oder einer der Aminogruppe(n). So kann durch Friedel-Crafts-Acylierung mit Säurechloriden in Gegenwart von Friedel-Crafts Katalysatoren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid in Lösungsmitteln wie Nitromethan, Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid oder Nitrobenzol bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei Raumtemperatur acyliert werden.

Es kann nach literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Nitriersäure, verschieden konzentrierte Salpetersäure ohne Lösungsmittel oder durch Metallnitratre wie beispielsweise Kupfer(II)nitrat oder Eisen(III)nitrat in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Eisessig oder auch in Acetanhydrid eine oder mehrere Nitrogruppen eingeführt werden.

Die Einführung von Halogenen erfolgt nach literaturbekannten Verfahren z.B. durch Umsetzung mit Brom, N-Brom- oder N-Jodsuccinimid oder Urotropinhydrotribromid in polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Methylenchlorid, Eisessig oder Dimethylformamid.

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden.

Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobu Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis

(1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

- 5 Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.
- 10 Die Hydrierung von Alken-oder Alkingruppen im Molekül erfolgt in üblicher Weise beispielsweise durch katalytisch erregten Wasserstoff. Als Katalysatoren können Schwermetalle wie Palladium oder Platin, gegebenenfalls auf einem Träger oder Raney-Nickel benutzt werden. Als Lösungsmittel kommen Alkohole wie z.B. Ethanol in Frage. Es wird bei Temperaturen von 0° C bis zum
- 15 Siedepunkt des Lösungsmittels und bei Drücken bis zu 20 Bar, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur und Normaldruck gearbeitet. Durch die Verwendung von Katalysatoren, wie beispielsweise eines Lindlar-Katalysators lassen sich Dreifachbindungen zu Doppelbindungen partiell hydrieren, wobei vorzugsweise die Z-Form entsteht.
- 20 Die Acylierung einer Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Dimethylaminopyridin in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Pyridin, nach der Schotten-Baumann-Variante in wäßriger
- 25 Lösung bei schwach alkalischem pH-Wert oder durch Umsetzung mit einem Anhydrid in Eisessig.
- Die Einführung der Halogene Chlor, Brom, Jod oder der Azidogruppe über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man
- 30 die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die

- 5 Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

10

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59-62 durch Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschließende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B.

- 15 Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Einführung der Azidogruppe gelingt nach Diazotierung durch Umsetzung mit Natriumazid bei Raumtemperatur.

- 20 Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen  $-100^{\circ}\text{C}$  bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  behandelt. Es ist
- 25 aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei  $150^{\circ}\text{C}$  liegen.

Die N- oder O-Alkylierung von Amiden wie dem Pyrid-2-on bzw 2-

- 30 Hydroxypyridin gelingt nach literaturbekannten Methoden. So erreicht man mit Basen wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid und Alkylierung mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine N-

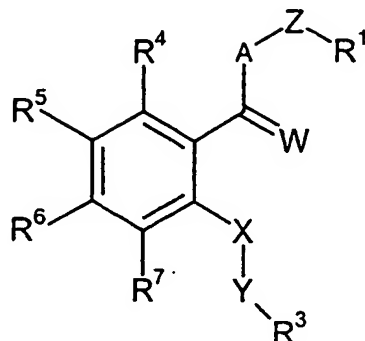
Alkylierung. Mit Basen wie Silberkarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Toluol oder Vorzugsweise Mischungen davon mit Alkylhalogeniden wie Methyljodid eine O-Alkylierung. Eine O-Alkylierung erhält  
5 man auch beim Umsatz mit Trialkyloxoniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid. Die Umsetzung mit Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan in Lösungsmitteln wie Methanol oder Toluol vorzugsweise in Mischungen davon bei Temperaturen bis zum Siedepunkt der Lösungsmittel vorzugsweise aber bei Raumtemperatur erhält man Gemische  
10 aus N- und O-Alkylderivaten. Die Methoden ermöglichen eine selektive Alkylierung des Pyridons gegenüber dem Benzoessäureamid.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw.  
15 E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den  
20 Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



V,

5

in der  $R^3 - R^7$ , X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe  $=NR^2$  oder Sauerstoff steht und Z und  $R^1$  gemeinsam eine an X gebundene  $=C=O$  Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

10

Besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel V, in der

A und W

für Sauerstoff stehen,

15

Z und  $R^1$

gemeinsam eine an X gebundene  $=C=O$  Gruppe bilden,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

$R^3$

für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,

20

$R^5$  und  $R^6$

für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

$R^4$  und  $R^7$

für Wasserstoff stehen,

25

$R^9$

für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

- Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
- 5 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose,
- 10 Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents., zum Einsatz kommen.



Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Beispiel 1.0

Herstellung von N – (4 – Pyridylmethyl) – anthranilsäuremethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 7,5 g Anthranilsäuremethylester und 8,6 g Pyridin- 4 – carbaldehyd in 300 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 5,7 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) versetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden nochmals 1,14 g Natriumcyanoborhydrid (85 %ig) nachgegeben und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die getrocknete organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel, unter Verwendung von Hexan/ Essigester (1+1), gereinigt.

Man erhält 10,2 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 85,6 °C

**Beispiel 2.0**

Herstellung von N -(3 - Phenylprop -1- yl) -N2- (4 - pyridylmethyl) - anthranilsäureamid

5

242 mg N – (4 – Pyridylmethyl) - anthranilsäuremethylester werden in 3,5 ml Toluol vorgelegt, mit 202 mg 3-Phenylpropylamin versetzt und bei 0°C zügig mit 0,75 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt.

10

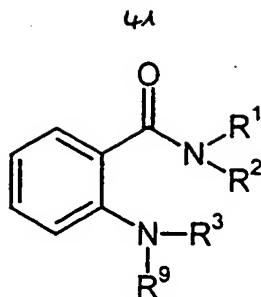
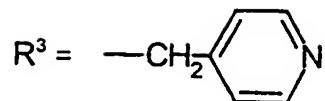
Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend aus Essigester umkristallisiert.

15

Man erhält 265 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 117,4 °C.

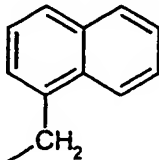
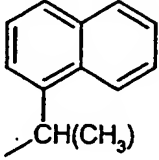
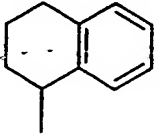
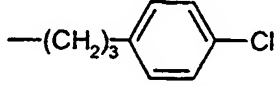
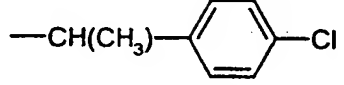
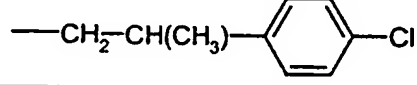
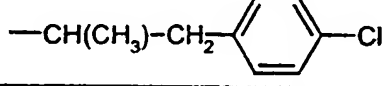
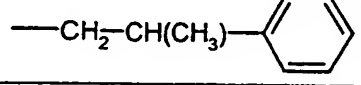
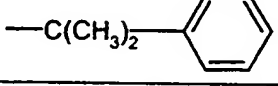
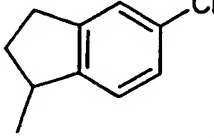
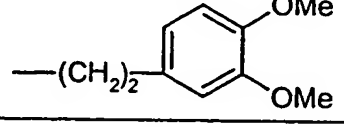
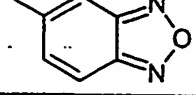
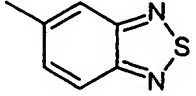
20

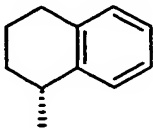
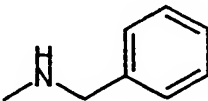
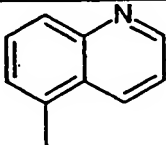
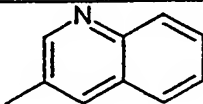
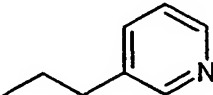
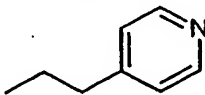
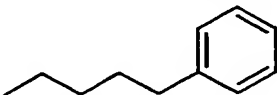
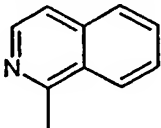
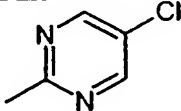
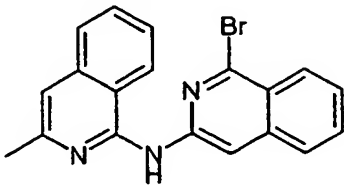
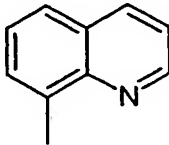
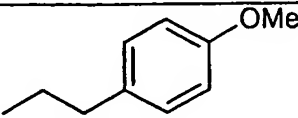
In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 2.0 werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

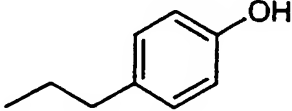
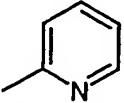
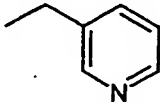
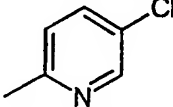
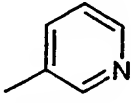
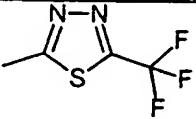
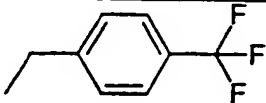
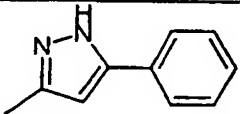
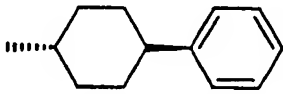
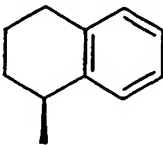
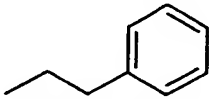
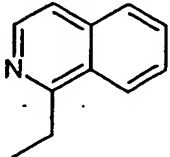

 $R^2, R^9 = H$ 


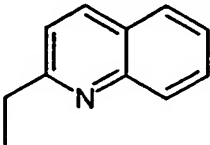
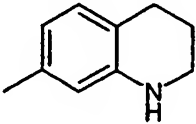
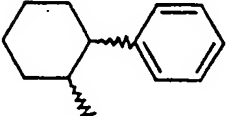
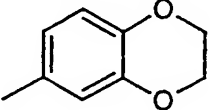
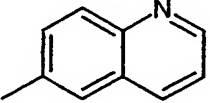
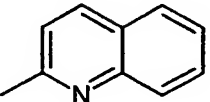
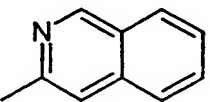
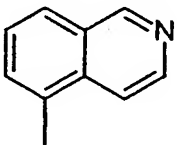
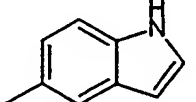
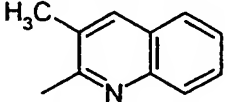
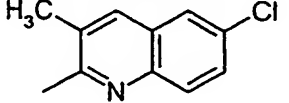
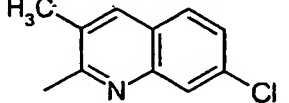
5

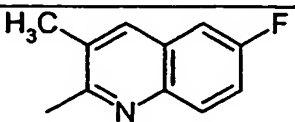
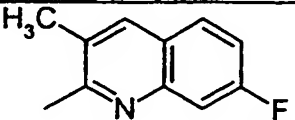
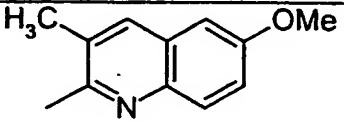
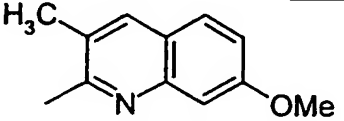
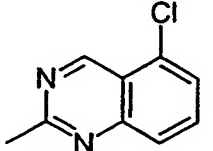
Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.1		133,4
2.2		152,8
2.3		107,7
2.4		Öl
2.5		123-124
2.6		88,1
2.7		114,5
2.8		170,5
2.9		65,5
2.10		Öl

Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.11		119
2.12		156,2
2.13		121,7
2.14		Öl
2.15		166,4
2.16		Öl
2.17		132,9
2.18		Öl
2.19		133,8
2.20		Öl
2.21		Öl
2.22		Öl
2.23		Öl

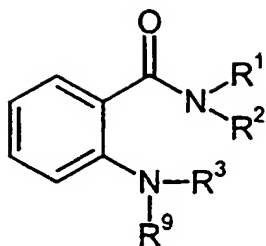
Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.24		Öl
2.25		Öl
2.26		129,7
2.27		182,4
2.28		105-106
2.29		94-95
2.30		Öl
2.31		152,3
2.32		173-175
2.33		190-192
2.34		176,4
2.35		110-111

Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.36		157-159
2.37		118-120
2.38		119-121
2.39		130-132
2.40		128-129
2.41		172-174
2.42		155-156
2.43		167
2.44		178,8
2.45		Öl
2.46		Öl
2.47		140-142

Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.48		116-118
2.49		96-99
2.50		169,4
2.51		145-147
2.52		141,1
2.53		160,6
2.54		134,3
2.55		Öl
2.56		157,5
2.76		195
2.77		198
2.78		192

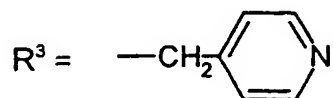
Beispiel	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.79	 <chem>Cc1nc(C)c2cc(F)ccc12</chem>	215
2.80	 <chem>Cc1nc(C)c2cc(F)ccc12</chem>	161
2.81	 <chem>Cc1nc(C)c2cc(OC)ccc12</chem>	169
2.82	 <chem>Cc1nc(C)c2ccc(OC)cc12</chem>	132
2.83	 <chem>Cc1nc(C)c2ccc(Cl)cc12</chem>	194





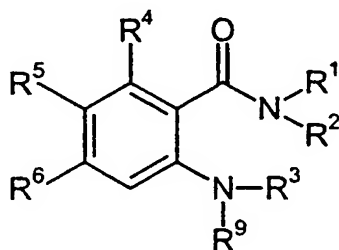
5

$R^2 = -CH_3$   
 $R^9 = H$



10

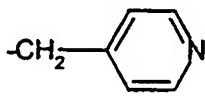
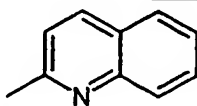
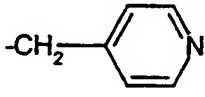
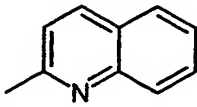
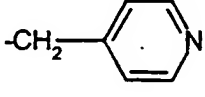
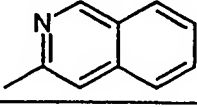
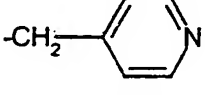
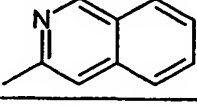
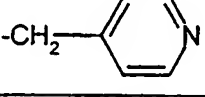
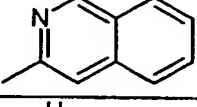
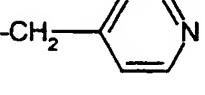
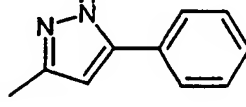
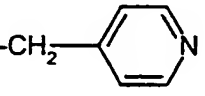
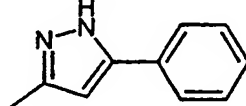
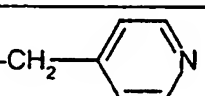
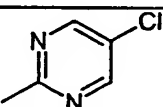
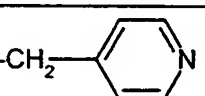
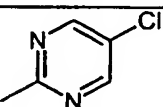
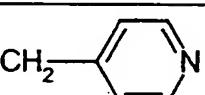
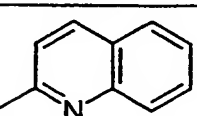
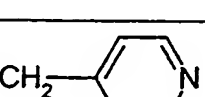
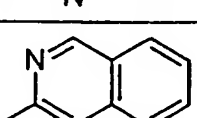
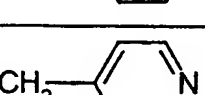
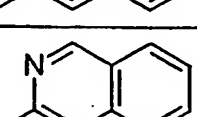
Beispiel	$R^1$	Schmelzpunkt °C
2.57	$-(CH_2)_2-$	Öl

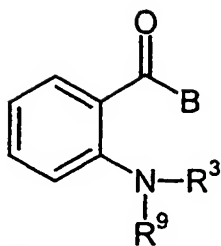


15

$R^2, R^9 = H$

Beispiel	$R^6$	$R^5$	$R^4$	$R^3$	$R^1$	Schmelzpunkt °C
2.58	H	Cl	H	$-CH_2-$	$-CH_2-$	Öl
2.59	H	H	Cl	$-CH_2-$	$-CH_2-$	135-136
2.60	H	Cl	H	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$	Öl

Beispiel	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Schmelzpunkt °C
2.61	H	H	Cl			193-195
2.62	H	Cl	H			186,8
2.63	H	F	H			Öl
2.64	H	Cl	H			Öl
2.65	F	H	H			168,6
2.66	H	Cl	H			Öl
2.67	H	F	H			Öl
2.68	H	Cl	H			Öl
2.69	H	F	H			Öl
2.84	Cl	H	H			165.6
2.85	H	H	F			Harz
2.86	F	F	H			206.0



Beispiel	R <sup>9</sup>	R <sup>3</sup>	B	Schmelzpunkt °C
2.70	H			Öl
2.71	H			136,8
2.72	H			Öl
2.73	H			Öl
2.74	H			Öl
2.75	H			Öl

**Beispiel 3.0**

## 5 Herstellung von N-(4-Chlorbenzyl)-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid

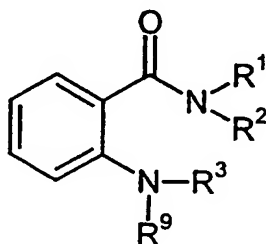
425 mg N-(4-Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid werden in 20 ml Tetrahydrofuran p.A. gelöst, mit 234 mg 4-Chlorbenzylamin versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, in

10 Essigester aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylalkohol umkristallisiert.

Man erhält die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 130,5 °C.

15

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



20

$R^2, R^9 = H$

25

Beispiel	$R^3$	$R^1$	Schmelzpunkt °C
3.1			100,7
3.2			110,5

**Beispiel 4.0**

Herstellung von N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-hydroxybenzyl)anthranilamid

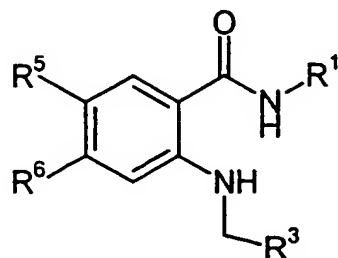
- 5 71 mg N-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-N2-(4-methoxybenzyl)anthranilamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 76 mg Natriumthiomethylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 30 ml Wasser versetzt und
- 10 anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan + Essigester (7 + 3) als Elutionsmittel chromatographiert.
- 15 Man erhält 23 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 103 – 105 °C.

**Beispiel 5.0**

Herstellung von 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

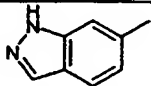
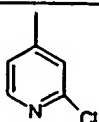
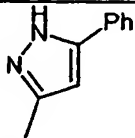
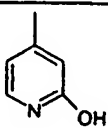
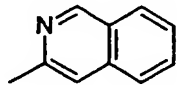
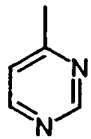
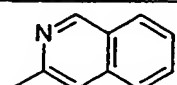
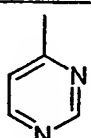
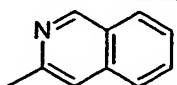
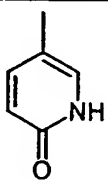
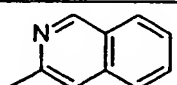
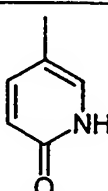
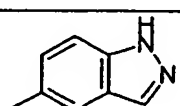
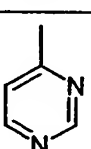
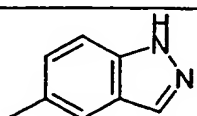
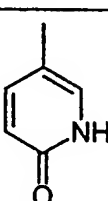
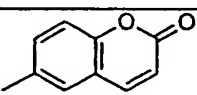
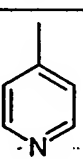
- 300mg 2-[Amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 6ml Methanol mit 0,06ml Eisessig und 523mg einer 39%igen Lösung von 2-Chlor-4-pyridincarbalddehyd in Methylenchlorid und Essigester versetzt und 20h bei
- 10 Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend werden 96mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 30ml einer verdünnten Lösung von Natriumhydrogencarbonat in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert
- 15 und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen und Einengen der entsprechenden Fraktionen erhält man 56mg 2-[( -2-Chlorpyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R¹	R³	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
5.1			H	H	Öl
5.2			H	H	238.3
5.3			F	H	Öl
5.4			H	F	Öl
5.5			Cl	H	Öl
5.6			H	H	171.8
5.7			H	H	Öl
5.8			F	H	Öl
5.9			H	H	Öl

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Schmelzpunkt °C
5.10			H	F	Öl
5.11			H	H	Öl
5.12			F	H	Öl
5.13			H	F	156.1
5.14			H	F	Öl
5.15			F	H	Öl
5.16			F	H	238.6
5.17			H	H	Öl
5.18			H	H	Öl

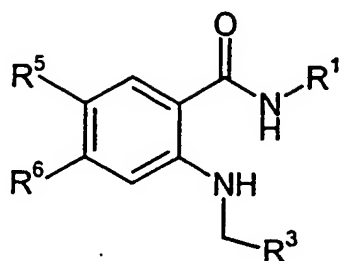


**Beispiel 6.0**

Herstellung von 2-[[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

80mg 2-[[[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid in 2ml Dimethylformamid werden unter Argon mit 10mg Natriumhydrid (80%ig) versetzt und 30min auf 60°C erwärmt. Anschliessend werden 0,015ml Methyljodid in 0,5ml Dimethylformamid zugetropft und 1h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird der Ansatz in eine Lösung von Natriumhydrogencarbonat gegeben und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird gewaschen, getrocknet und eingeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel. Man erhält 30mg 2-[[[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

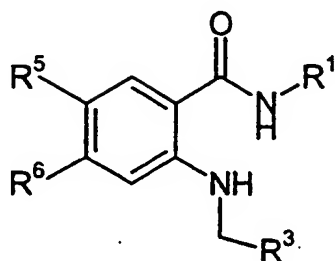
Beispiel	R¹	R³	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
6.1			H	H	Öl
6.2			H	H	Öl
6.3			F	H	Öl
6.4			H	F	Öl
6.5			Cl	H	Öl
6.6			H	H	Öl
6.7			H	H	Öl

**Beispiel 7.0**

Herstellung von 2-[(2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 2-[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid

130mg 2-[(1,2-Dihydro-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid werden in 4ml einer Mischung aus Toluol: Methanol=1:3,5 vorgelegt und mit 0,2ml einer 2-molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt und 8h bei Raumtemperatur gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 0,2ml der Trimethylsilyldiazomethanlösung und 1h Rühren wird der Ansatz zur Trockene eingengt und über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=97:3 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 20mg 2-[(2-Methoxypyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid und 10mg 2-[(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxopyridin-4-yl)methyl]amino]-N-(isochinolin-3-yl)benzoesäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



5

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Schmelzpunkt °C
7.1			H	H	Öl
7.2			H	H	Öl
7.3			F	H	Öl
7.4			H	F	Öl
7.5			Cl	H	Öl
7.6			H	H	Öl
7.7			H	H	Öl

**Beispiel 8.0**

Herstellung von N-(Indazol-5-yl) N2-(4-pyridylmethyl)-anthranilsäureamid

5

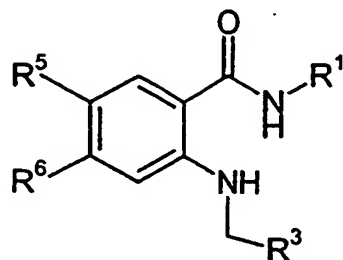
228 mg N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure werden in 10 ml Dimethylformamid unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt. 266 mg 5-Aminoindazol, 0,27 ml Methylmorpholin und 456 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) werden hinzugefügt. Die

10 Mischung wird anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit verdünnter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert.

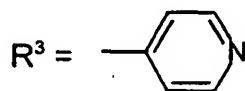
15

Durch Ausrühren in Aceton erhält man 245 mg der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 209,8 °C.

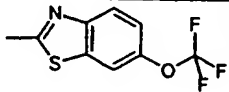
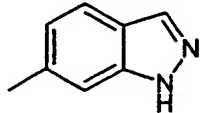
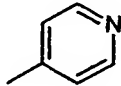
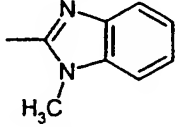
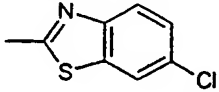
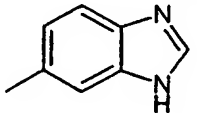
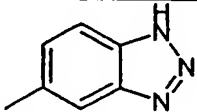
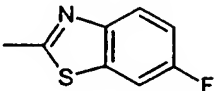
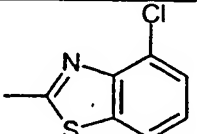
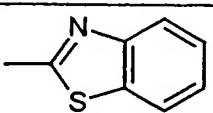
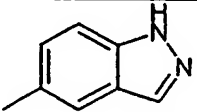
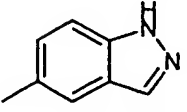
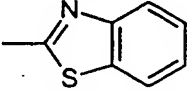
In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

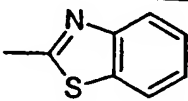
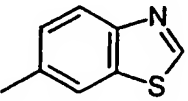


5



Beispiel	R¹	R⁶	R⁵	Schmelzpunkt °C
8.1		Cl	H	Öl
8.2		H	H	206
8.3		F	H	Öl
8.4		H	F	58.7
8.5		Cl	H	Öl
8.6		F	H	Öl
8.7		H	H	211,7
8.8		H	H	140.4

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Schmelzpunkt °C
8.9		H	H	188,5
8.10		H	H	258,2
8.11		H	H	152,6
8.12		H	H	199,7
8.13		H	H	178,3
8.14		H	H	243
8.15		H	H	Öl
8.16		H	H	230,4
8.17		H	H	Öl
8.18		H	Cl	235-236
8.19		H	F	236
8.20		H	Cl	228,1
8.21		H	H	Öl

Beispiel	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Schmelzpunkt °C
8.22		H	F	197.6
8.23		H	Cl	59.1



Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5

### Beispiel 9.0

Herstellung von N-(4-Methoxybenzyl)isatosäureanhydrid als Zwischenprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte.

10

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus 5 g Isatosäureanhydrid und 100 ml N,N-Dimethylacetamid in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1,35 g Natriumhydrid (Öl ~60%ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur und weitere 30 Minuten bei 60°C

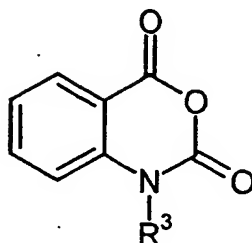
15 Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Rühren 5 ml 4-Methoxybenzaldehyd eingetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und auf 100 ml Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgetrennt, in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, gewaschen, getrocknet, filtriert und im  
20 Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert.

Man erhält 3,4 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 143 °C.

25

In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:

5



Beispiel	R <sup>3</sup>	Schmelzpunkt °C
9.1		Öl
9.2		Öl

**Beispiel 10.0**

Herstellung von N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäure als Zwischenprodukt zur

5 Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

2 g N-(4-Pyridylmethyl)-anthranilsäuremethylester werden in 15 ml Methanol gelöst, mit 16 ml 1 N Natronlauge versetzt und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird das Methanol unter Vakuum abdestilliert und der

10 Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml 1 N Zitronensäurelösung versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 1,7 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 208,0 °C.

**Beispiel 11.0**

Herstellung von N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid als Zwischenprodukt  
5 zur Herstellung der erfindungsgemäßen Endprodukte

171mg 5-Chloranthranilsäure werden in 10ml Dimethylformamid unter Argon  
und Feuchtigkeitsausschluß vorgelegt und nacheinander mit 253mg N-  
Methylmorpholin, 266mg 5-Aminoindazol und 456mg O-(7-Azabenzotriazol-  
10 1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) versetzt und für  
4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird mit 50ml Wasser  
versetzt und mit 30ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit  
Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über  
Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 266mg  
15 N-(Indazol-5-yl)-5-chloranthranilsäureamid.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

### **Für die Versuche benötigte Lösungen**

#### **Stammlösungen**

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

#### **Lösung für Verdünnungen**

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

### **Anwendungsbeispiel 1**

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich  
25 durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird  
30

mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

- Die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC<sub>50</sub> in  $\mu\text{M}$  sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.0	0,05	0,05
2.1	0,01	0,3
2.2	0,1	0,5
2.3	0,02	0,02
2.4	0,02	0,1
2.5	1	10
2.6	0,2	2
2.8	0,5	0,1
2.9	5	1
2.10	3	10
2.11	0,02	0,2
2.12	0,7	3
2.13	0,7	3
2.14	0,5	0,3
2.15	1,0	KH
2.16	0,1	0,2
2.17	0,4	0,5
2.18	0,3	0,5
2.19	>10	>10

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.20	4	KH
2.21	2	0,3
2.23	0,02	0,67
2.24	0,5	>1
2.25	0,3	0,2
2.26	0,2	0,2
2.27	0,02	0,02
2.28	1	2
2.29	2	3
2.30	0,005	0,02
2.31	0,1	0,27
2.32	0,02	0,02
2.33	1	2
2.34	2	0,1
2.35	0,098	0,02
2.36	0,05	0,2
2.37	0,2	
2.38	7	0,2
2.39	0,05	0,03
2.40	0,5	
2.41	1	0,3
2.42	0,5	0,1
2.43	0,02	0,05
2.44	0,3	0,2
2.45	0,1	1
2.46	0,04	0,05
2.47	0,02	1
2.48	0,1	0,5

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.49	0,08	0,05
2.50	KH	KH
2.51		
2.52	0,05	
2.53	0,02	0,02
2.54	0,02	0,005
2.55	0,3	0,2
2.56	0,04	0,02
2.57	KH	KH
2.58	0,5	5
2.59	50	KH
2.60	0,5	0,7
2.61	10	10
2.63		0,0003
2.64	0,04	0,04
2.65		0,0002
2.74	1	KH
2.75	0,3	5
3.0	KH	3,0
3.2	2,0	2,0
4.0	0,5	0,2
8.0	0,04	0,04
8.2	0,2	0,2
8.3	0,05	0,04
8.8	0,05	0,02
8.9	0,5	0,5
8.10	0,02	0,02
8.11	0,2	1



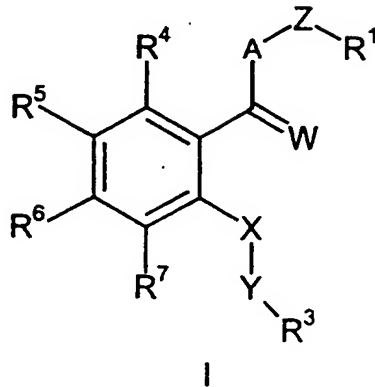
Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
8.12	0,2	0,1
8.13	0,5	0,5
8.14	0,5	0,2
8.15	0,2	0,2
8.16	0,2	0,3
8.17		0,05
8.18		0,05

KH= keine Hemmung

# **Patentansprüche**

## **1. Verbindungen der allgemeinen Formel I**

5



in der

A

für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,

10

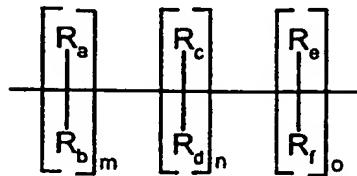
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,

Z

für die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-, -N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-,  
verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder die  
Gruppe

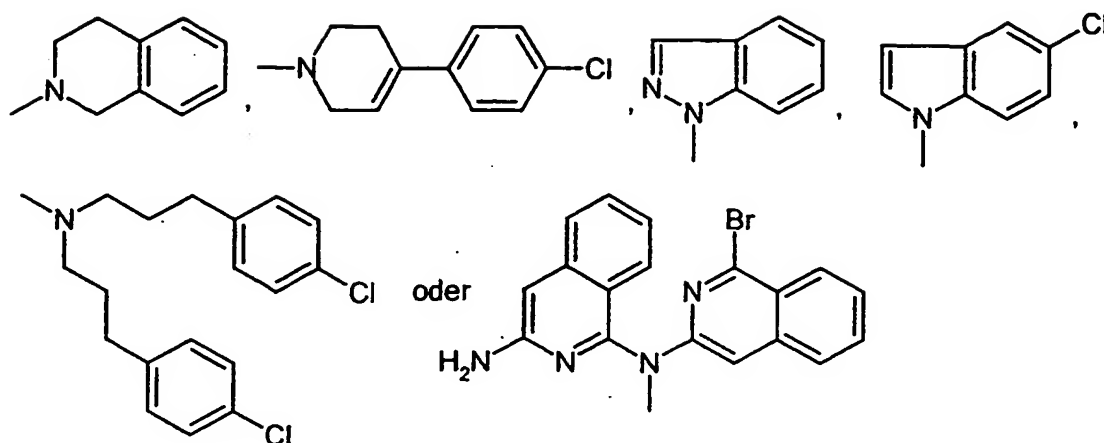
15



steht,

oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe

20

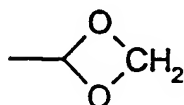


- 5 bilden,  
 m, n und o für 0 – 3 steht,  
 q für 1 – 6 steht  
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen und /  
 10 oder  $R_a$  und oder  $R_b$  mit  $R_c$  und oder  $R_d$  oder  
 $R_c$  mit  $R_e$  und oder  $R_f$  eine Bindung bilden  
 können, oder bis zu zwei der Reste  $R_a-R_f$  eine  
 Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  oder zu  
 $R^2$  schließen können,  
 15 X für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,  
 Y für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,  
 p für 1-4 steht,  
 $R^1$  für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-  
 oder mehrfach mit Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, ein-  
 20 oder mehrfach mit Halogen substituiertes  $C_{1-6}$ -  
 Alkyl oder  $C_{1-6}$ -Alkoxy substituiertes Aryl oder  
 Heteroaryl steht, mit Ausnahme der  
 Verbindungen, in denen Aryl unmittelbar an

die =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A  
gebunden ist,  
für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit  
R<sub>a</sub>-R<sub>i</sub> von Z oder zu R<sub>i</sub> eine Brücke mit bis zu  
3 Ringgliedern bildet,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein-  
oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes  
monozyklisches oder bizyklisches Aryl oder  
Heteroaryl steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen oder unsubstituiertes oder  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit  
Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl,  
C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,  
oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe



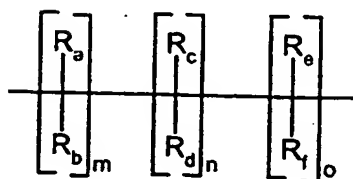
bilden,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,  
bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der  
A für die Gruppe =NR<sup>2</sup> steht,  
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei  
Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR<sup>8</sup>  
steht,

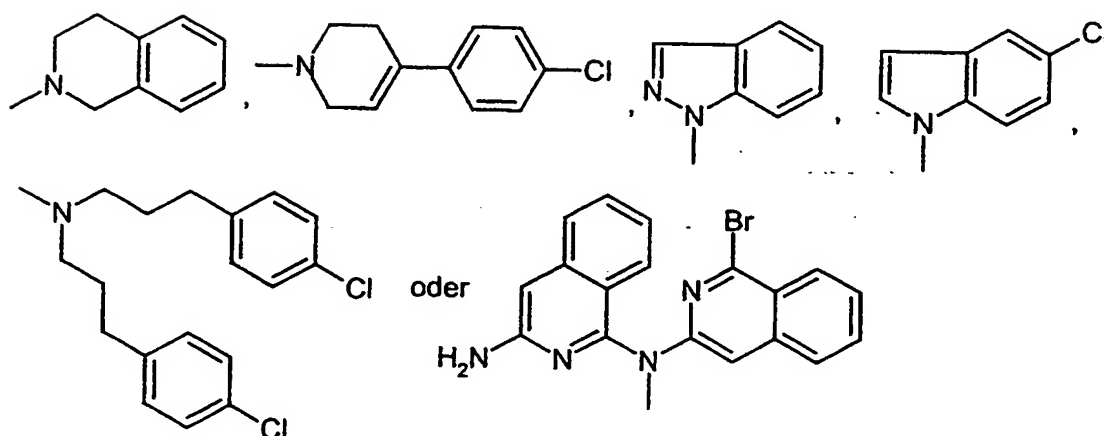
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$  oder  
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$ , verzweigtes oder  
 unverzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder die Gruppe



5

steht,

oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe

10

bilden,

m, n und o

für 0 – 3 steht,

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff,

15

 $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-(CH_2)_p$  steht,

p

für 1-4 steht,

 $R^1$ 

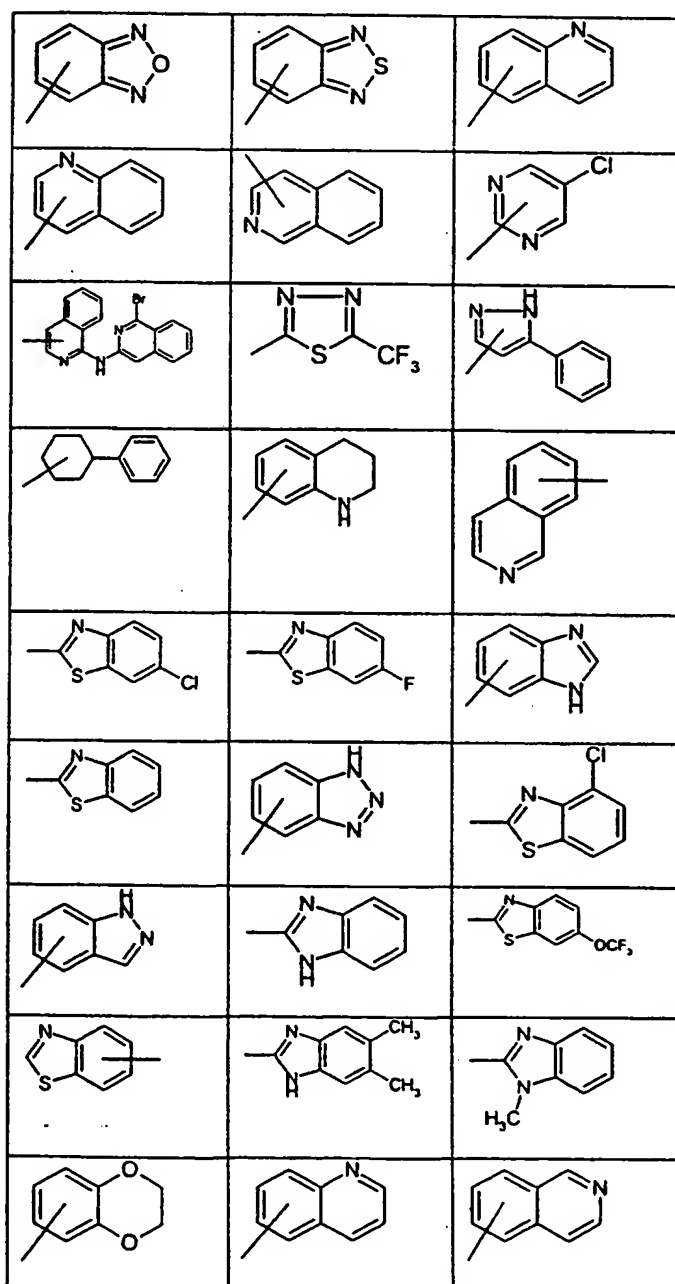
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

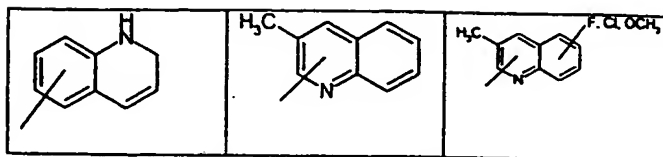
20

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

5

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein-oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

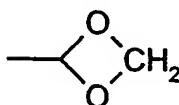


R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>

steht, wobei Phenyl, substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht oder mit R<sub>a</sub>-R<sub>i</sub> von Z oder zu R<sub>i</sub> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,

für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder Hydroxy, substituiertes monozyklisches oder bipyklisches Aryl oder monozyklisches oder bipyklisches Heteroaryl steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen, oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam die Gruppe



bilden,

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

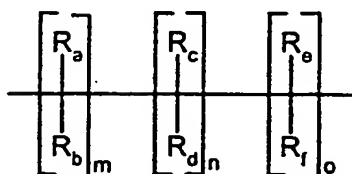
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und

2, in der

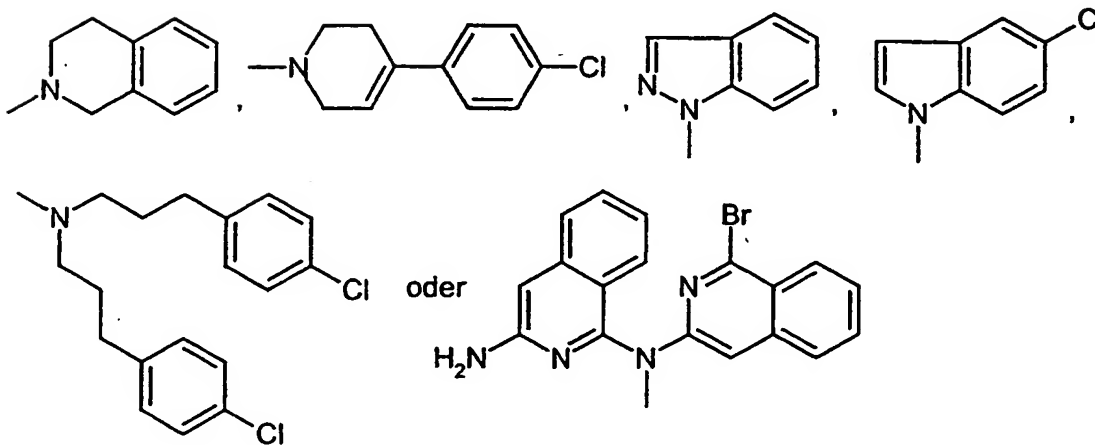
A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

W für Sauerstoff, Schwefel oder zwei  
Wasserstoffatome steht,

Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$ ,  $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$   
oder die Gruppe



steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die  
Gruppe



bilden,

für 0 – 3 stehen,

für 1 – 6 steht,

unabhängig voneinander für Wasserstoff der  
Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

m, n und o

q

$R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$

X



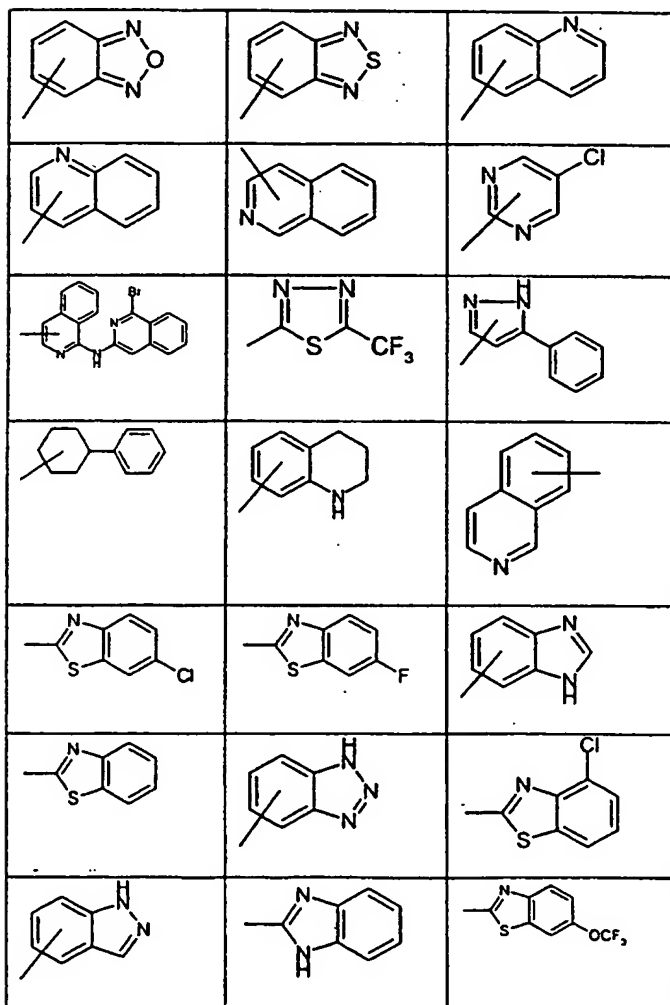
Y

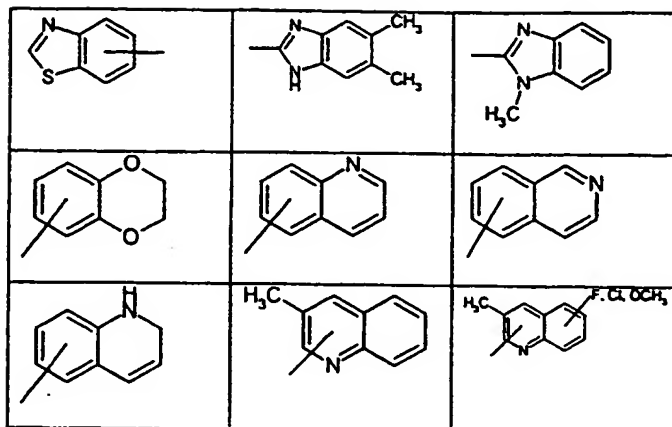
R<sup>1</sup>

5

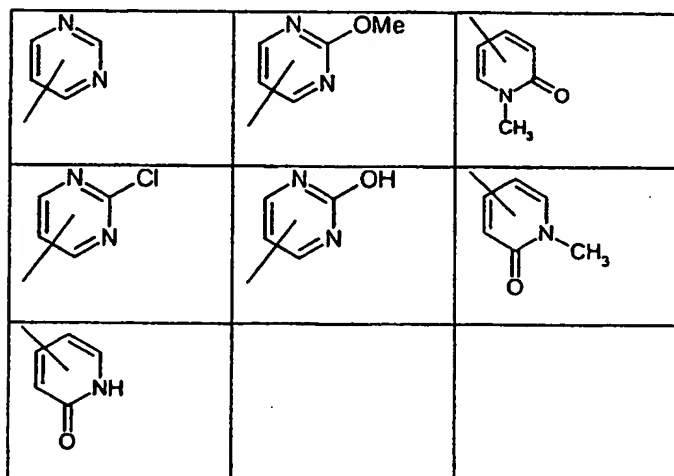
10

für die Gruppe -CH<sub>2</sub>- steht,  
 für Phenyl, Pyridyl, p-Chlorphenyl, p-Methylphenyl, p-Methoxyphenyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphtyl, oder für ein oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe





steht, wobei Phenyl oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der  $=NR^2$  Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder durch Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht, unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

$R^4$  und  $R^7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff stehen,

$R^9$  für Wasserstoff steht,

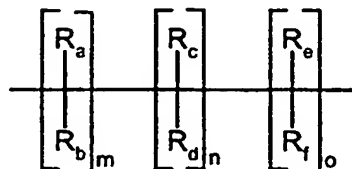
$R^{10}$  für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

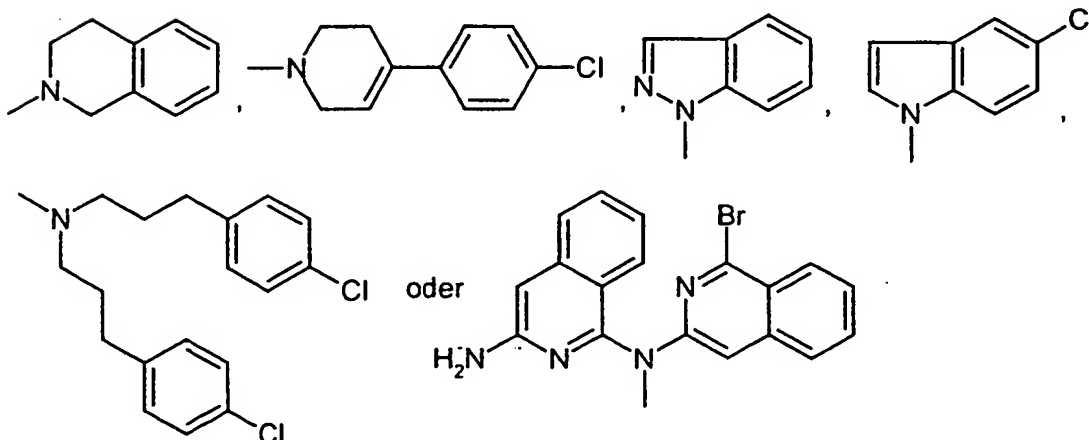
A für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

W für Sauerstoff steht,

Z für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$ ,  $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$  oder die Gruppe



steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

5

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

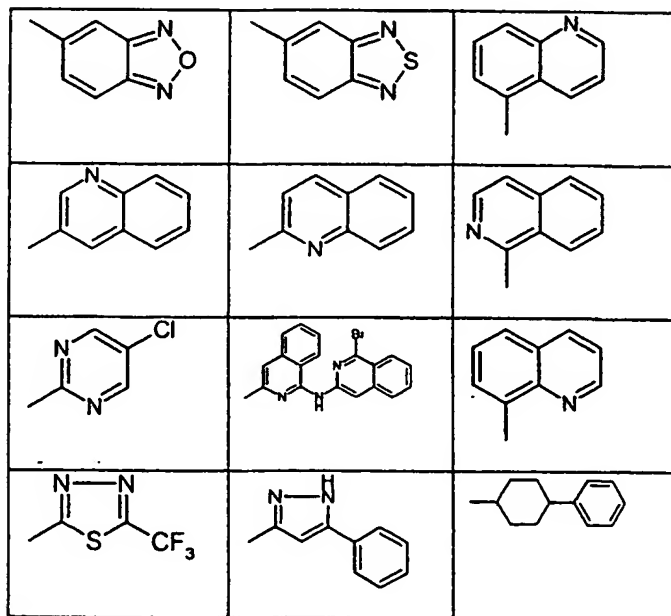
10

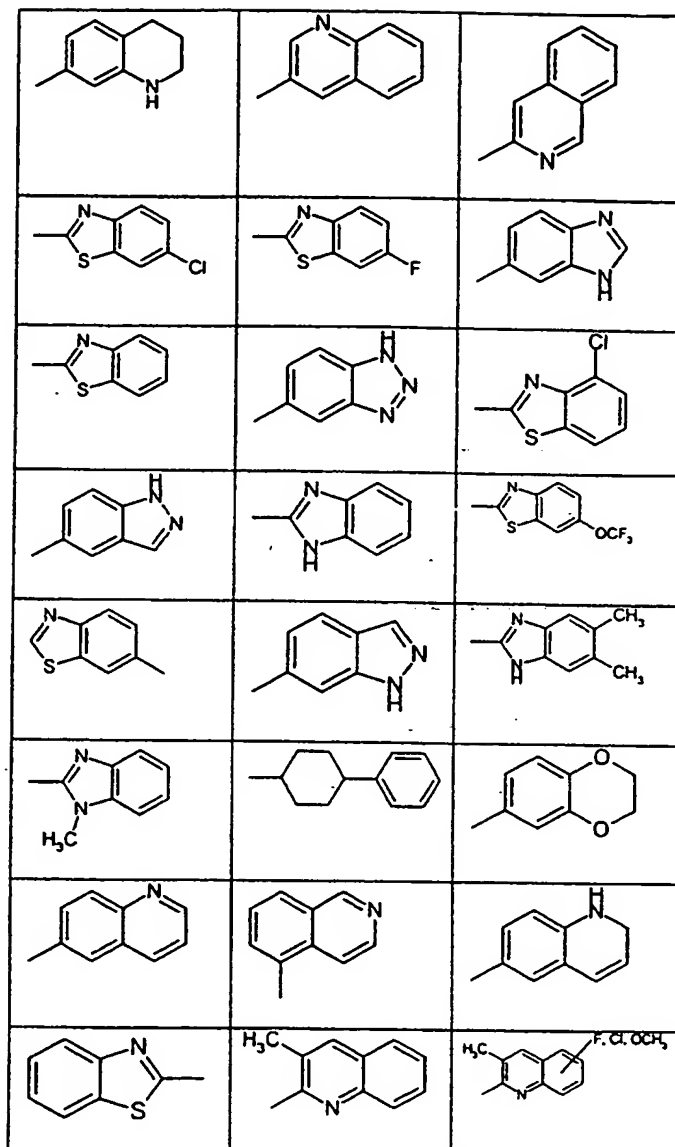
Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht, $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl, 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder Pyridyl oder für die Gruppe

20



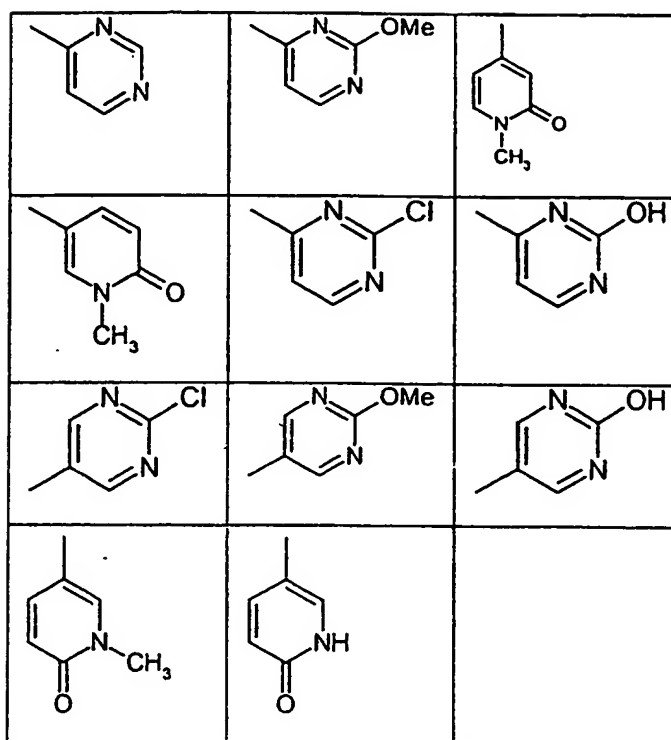


5

 $R^2$  $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der  $=NR^2$  Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

5             $R^5$  und  $R^6$             unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,

$R^4$  und  $R^7$             unabhängig voneinander für Wasserstoff und Halogen stehen,

10            $R^9$             für Wasserstoff steht,

$R^{10}$             für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

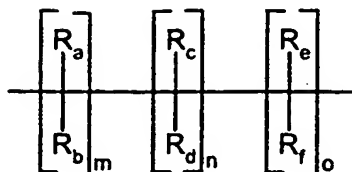
15    5.    Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A            für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

W            für Schwefel steht,

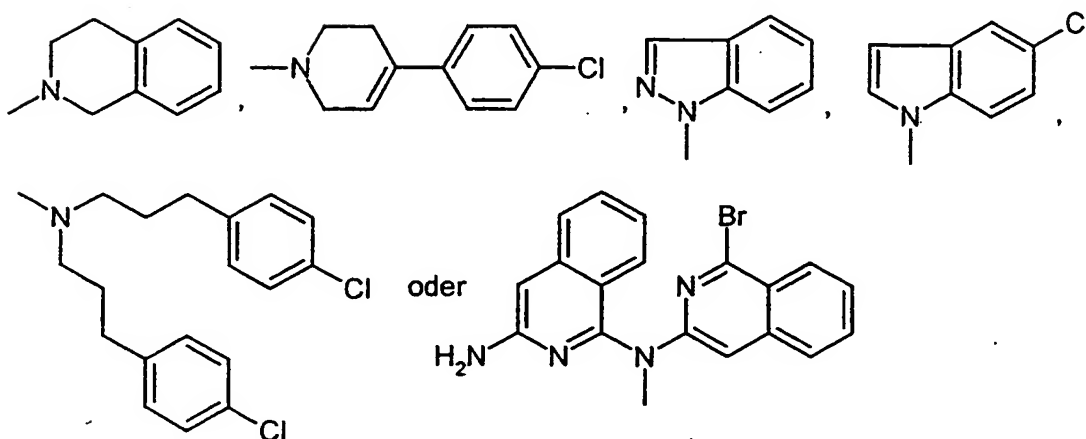
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$ ,  
 $-N(R^{10})-(CH_2)_q-$  oder die Gruppe



5

steht, oder A, Z und  $R^1$  gemeinsam die  
 Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

10

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
 Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

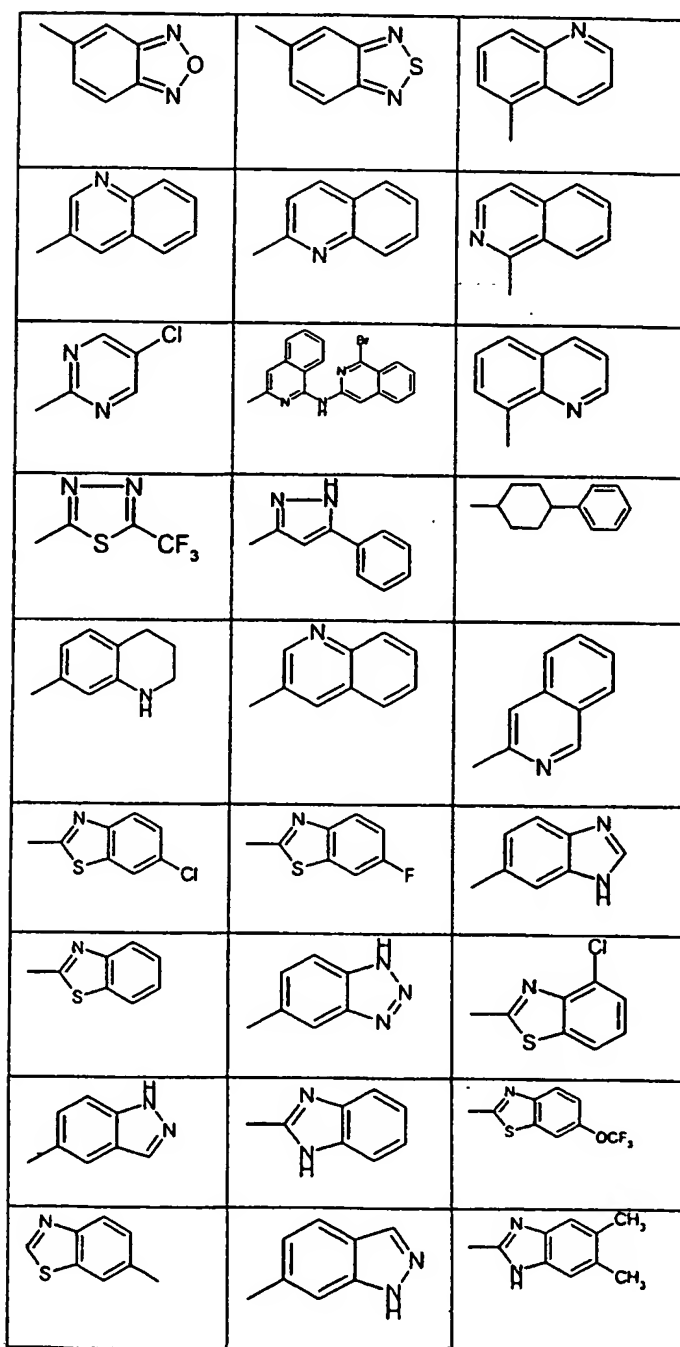
15

 $R^1$ 

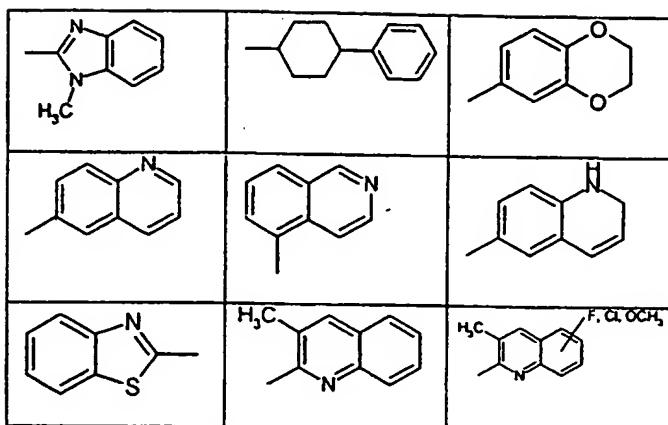
für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-  
 Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,  
 6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

5

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol  
 oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-  
 naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Halogen,  
 Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder  
 Pyridyl oder für die Gruppe





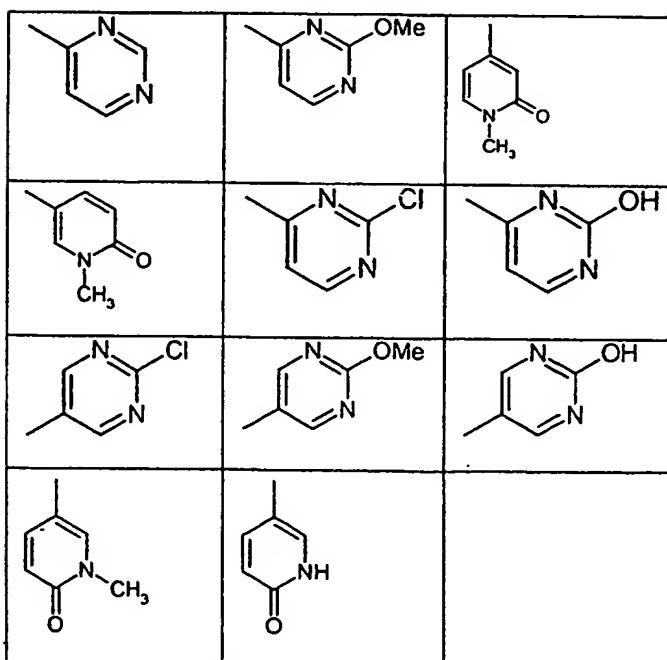


5

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der =NR<sup>2</sup> Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe

R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

10



**steht,**

**R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>**

**unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl  
stehen.**

 $R^4$  und  $R^7$ 

unabhängig voneinander für Wasserstoff und Halogen stehen,

 $R^9$ 

**für Wasserstoff steht.**

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A

für die Gruppe  $=NR^2$  steht,

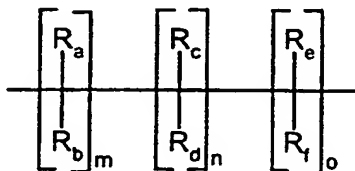
W

für zwei Wasserstoffatome steht,

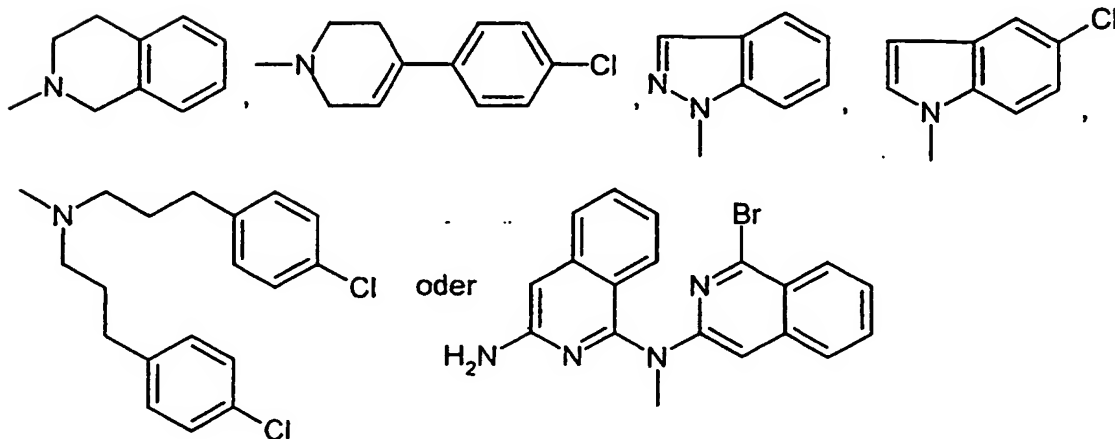
Z

für die Gruppe  $=NR^{10}$ ,  $=N-$ ,

**-N(R<sup>10</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>- oder die Gruppe**



steht, oder A, Z und R<sup>1</sup> gemeinsam die Gruppe



bilden,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

5

q

für 1 – 6 steht,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen,

X

für die Gruppe  $=NR^9$  oder  $=N-$  steht,

Y

für die Gruppe  $-CH_2-$  steht,

10

 $R^1$ 

für Phenyl, Pyridyl, 5-Chlor-2,3-

Dihydroindenyl, 2,3-Dihydroindenyl, Thienyl,

6-Fluor-1H-indol-3-yl, Naphthyl, 1,2,3,4-

Tetrahydronaphthyl, Benzo-1,2,5-oxadiazol

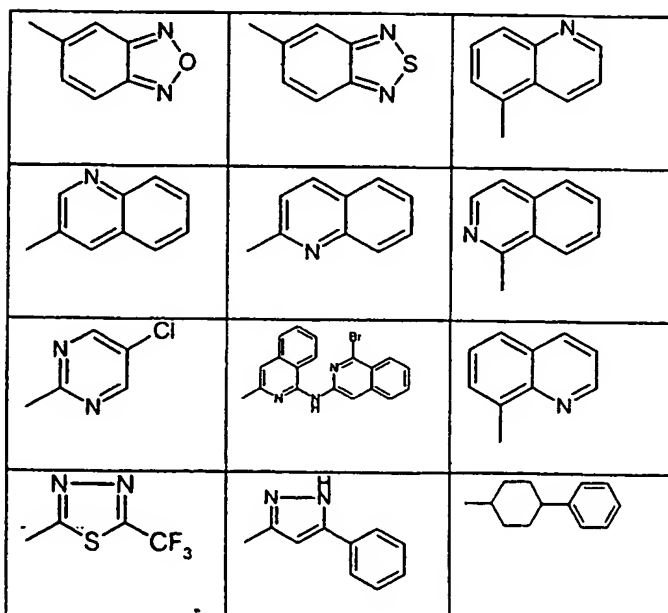
oder 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-

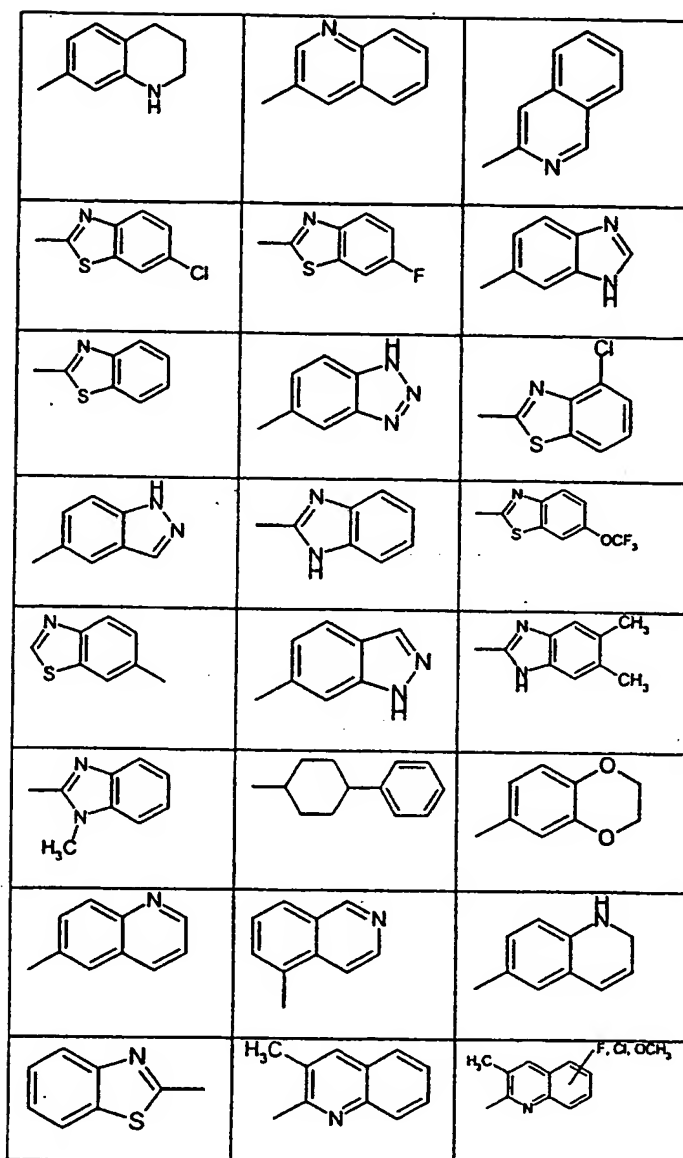
15

naphthyl oder für ein- oder mehrfach mit  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen,

Trifluormethyl, substituiertes Phenyl oder

Pyridyl oder für die Gruppe



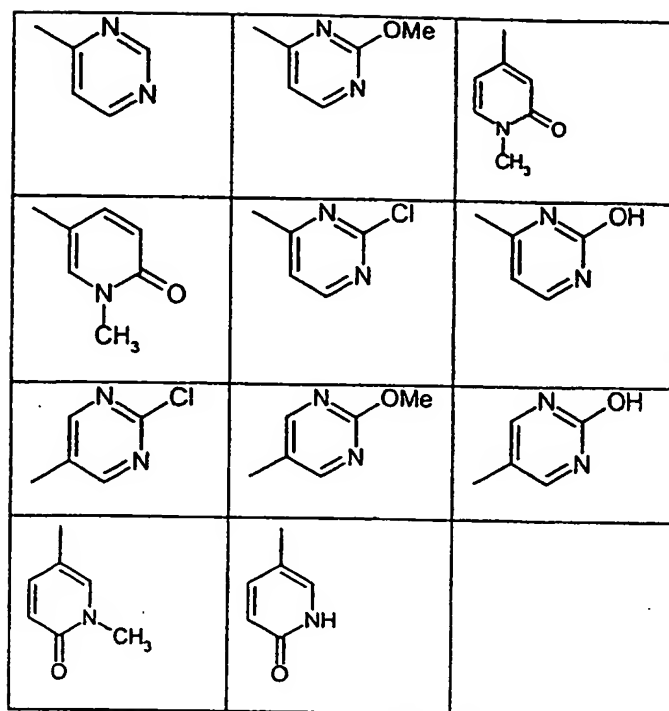


5

 $R^2$  $R^3$ 

10

steht, wobei Phenyl, oder substituiertes Phenyl oder Naphthyl nicht unmittelbar an der  $=NR^2$  Gruppe in der Bedeutung von A stehen, für Wasserstoff oder Methyl steht, für Pyridyl oder für ein- oder mehrfach mit Hydroxy, Halogen, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, Pyridyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl oder für die Gruppe



steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff,  
Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl  
stehen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>

unabhängig voneinander für Wasserstoff und  
Halogen stehen,

R<sup>9</sup>

für Wasserstoff steht,

R<sup>10</sup>

für Wasserstoff oder Methyl steht, bedeuten,  
sowie deren Isomeren und Salze.

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den  
Ansprüchen 1 bis 6, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,  
Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische  
Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie  
Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,  
thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsab-  
stoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie

Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.

10. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 6 und 8 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

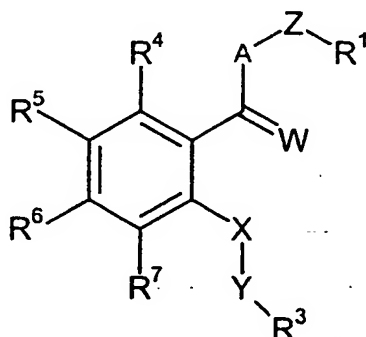
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

5

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in die Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

10

13. Isatosäure-Derivate der allgemeinen Formel V



V,

- 15 in der R<sup>3</sup> – R<sup>7</sup>, X, Y und W die in der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben und in der A für die Gruppe =NR<sup>2</sup> oder Sauerstoff steht und Z und R<sup>1</sup> gemeinsam eine an X gebundene =C=O Gruppe bilden, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.
- 20

14. Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der  
 A und W für Sauerstoff stehen,  
 Z und R<sup>1</sup> gemeinsam eine an X gebundene =C=O  
 Gruppe bilden,
- 25

	X	für die Gruppe =NR <sup>9</sup> oder =N- steht,
	Y	für die Gruppe -CH <sub>2</sub> - steht,
5	R <sup>3</sup>	für Pyridyl oder durch Hydroxy, Brom, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl steht,
	R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl stehen,
	R <sup>4</sup> und R <sup>7</sup>	für Wasserstoff stehen,
10	R <sup>9</sup>	für Wasserstoff steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

15

15. Verbindungen der allgemeinen Formel V, gemäß den Absprüchen 13 und 14, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, 20 Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen 25 des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkathetherbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen wie z. B. Stents.



**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> C07D 213/38, 409/12, 401/12, 213/40, 413/12, 417/12, 401/14, 405/12, C07C 237/30, C07D 213/61, 265/26, A61K 31/4409, 31/166, A61P 17/00, 35/00		<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/27819</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 18. Mai 2000 (18.05.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/08478  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 9. November 1999 (09.11.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 9824579.8 10. November 1998 (10.11.98) GB 199 10 396.8 3. März 1999 (03.03.99) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> HUTH, Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, D-12437 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, D-12159 Berlin (DE). THIÉRAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 47, D-14169 Berlin (DE). BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathhöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). MANLEY, Paul, William [GB/CH]; Bruggweg 12, CH-4144 Arlesheim (CH). FURET, Pascal [FR/FR]; 24, rue du Riegels-		<b>bourg, F-68800 Thann (FR). WOOD, Jeanette, Marjorie [NZ/CH]; In den Kleematten 18, CH-4105 Biel-Benken (CH). MESTAN, Jürgen [DE/DE]; Simon-Veit-Gasse 4, D-79312 Emmendingen (DE). BRÜGGEN, Jose [DE/CH]; Schützengasse 5, CH-4125 Riehen (CH). FERRARI, Stefano [IT/CH]; Baselstrasse 63, CH-4132 Muttens (CH). KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerrufer Weg 7 a, D-13465 Berlin (DE). OTTOW, Eckhard [DE/DE]; Moltkestrasse 48, D-12203 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, D-16515 Oranienburg (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Birkenallee 12, D-13158 Berlin (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> MAGER, Knut; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 17. August 2000 (17.08.00)</b>	
<b>(54) Title:</b> ANTHRANILIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS MEDICAMENTS  <b>(54) Bezeichnung:</b> ANTHRANILSÄUREAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL  <b>(57) Abstract</b>  The invention relates to anthranilic acid amides and the use thereof as medicaments for the treatment of diseases that are triggered by persistent angiogenesis, in addition to intermediate products in the production of anthranilic acid amides.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Es werden Anthranilsäureamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranilsäureamide beschrieben.			

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. tional Application No

PCT/EP 99/08478

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D213/40 C07D413/12  
C07D417/12 C07D401/14 C07D405/12 C07C237/30 C07D213/61  
C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/166 A61P17/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5 November 1968 (1968-11-05) cited in the application the whole document ---	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30 August 1984 (1984-08-30) claim 1; example 100 ---	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application the whole document ---	1,8
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2000

Date of mailing of the international search report

08/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/08478

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US            MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic,            anticonvulsant and anti-inflammatory            activities of            1H,3H-quinazoline-2,4-diones"            retrieved from STN            Database accession no. 110:165551h            XP002135868            see CAS RN 67116-39-6            &amp; ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 ,            ----</p>	13
X	<p>PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new            1H,3H-quinazoline-2,4-diones"            BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE            FRANCE.,            vol. 5-6, no. 2, 1975, pages 1331-1338,            XP002135865            SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR            ISSN: 0037-8968            tables III,1E            ----</p>	13
X	<p>HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of            2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (isatoic            anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted            2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-diones"            JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY.,            vol. 12, no. 3, 1975, pages 565-572,            XP002135866            HETEROCORPORATION. PROVO., US            ISSN: 0022-152X            see compounds 65-88            ----</p>	13,14
X	<p>DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH)            18 May 1978 (1978-05-18)            claims 1,9; example 2            ----</p>	14,15
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 3,            19 July 1976 (1976-07-19)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 21433p,            NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline            compounds"            page 701;            XP002135867            abstract            &amp; JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL            CO., LTD., JAPAN)            19 December 1975 (1975-12-19)            -----</p>	13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08478

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
SEE ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2.

Claims Nos. 1-6 relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small proportion are supported by the description according to the terms of Article 6 PCT and/or can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason the search was directed at parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e. parts relating to the compounds as cited in the examples and compounds of general formula I wherein W represents oxygen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08478

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3409668 A	05-11-1968	FR 1458953 A GB 1057667 A	30-01-1967
DE 3406416 A	30-08-1984	AU 2507284 A DD 218890 A DK 77884 A EP 0117462 A GR 81797 A JP 59164779 A US 4568687 A ZA 8401447 A	06-09-1984 20-02-1985 29-08-1984 05-09-1984 12-12-1984 17-09-1984 04-02-1986 31-10-1984
EP 0564356 A	06-10-1993	FR 2689508 A AU 3554693 A CA 2092852 A CN 1081438 A FI 931414 A HU 64752 A JP 6263743 A MX 9301882 A NO 931186 A ZA 9302351 A	08-10-1993 07-10-1993 02-10-1993 02-02-1994 02-10-1993 28-02-1994 20-09-1994 30-06-1994 04-10-1993 03-10-1994
DE 2652144 A	18-05-1978	NONE	
JP 50157383 A	19-12-1975	JP 1177841 C JP 57044672 B	30-11-1983 22-09-1982

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. J.inales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/38 C07D409/12 C07D401/12 C07D213/40 C07D413/12  
C07D417/12 C07D401/14 C07D405/12 C07C237/30 C07D213/61  
C07D265/26 A61K31/4409 A61K31/166 A61P17/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 409 668 A (PALAZZO GIUSEPPE ET AL) 5. November 1968 (1968-11-05) in der Anmeldung erwähnt - das ganze Dokument ---	1,8
X	DE 34 06 416 A (AMERICAN CYANAMID CO) 30. August 1984 (1984-08-30) Anspruch 1; Beispiel 100 ---	1,8
A	EP 0 564 356 A (FOURNIER IND & SANTE) 6. Oktober 1993 (1993-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1,8
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US            MONTGINOUL, C. ET AL: "Analgesic,            anticonvulsant and anti-inflammatory            activities of            1H,3H-quinazoline-2,4-diones"            retrieved from STN            Database accession no. 110:165551h            XP002135868            see CAS RN 67116-39-6            &amp; ANN. PHARM. FR. (1989), 46(4), 223-32 ,            ---</p>	13
X	<p>PASTOR, G. ET AL: "Synthesis of new            1H,3H-quinazoline-2,4-diones"            BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE            FRANCE.,            Bd. 5-6, Nr. 2, 1975, Seiten 1331-1338,            XP002135865            SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR            ISSN: 0037-8968            Tabellen III,1E            ---</p>	13
X	<p>HARDTMANN, GOETZ E. ET AL: "Chemistry of            2H-3,1-benzoxazine-2.4(1H)-dione (isatoic            anhydrides). 1. Synthesis of N-substituted            2H-3,1-benzoxazine-2.4(1H)-diones"            JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY.,            Bd. 12, Nr. 3, 1975, Seiten 565-572,            XP002135866            HETEROCORPORATION. PROVO., US            ISSN: 0022-152X            see compounds 65-88            ---</p>	13,14
X	<p>DE 26 52 144 A (MERCK PATENT GMBH)            18. Mai 1978 (1978-05-18)            Ansprüche 1.9; Beispiel 2            ---</p>	14,15
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS. vol. 85, no. 3,            19. Juli 1976 (1976-07-19)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 21433p.            NODA, KANJI ET AL: "Quinazoline            compounds"            Seite 701;            XP002135867            Zusammenfassung            &amp; JP 50 157383 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL            CO., LTD., JAPAN)            19. Dezember 1975 (1975-12-19)            -----</p>	13

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefodert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen der Beispiele und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der W für Sauerstoff steht.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. :onales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08478

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3409668	A	05-11-1968	FR	1458953 A	30-01-1967
			GB	1057667 A	
DE 3406416	A	30-08-1984	AU	2507284 A	06-09-1984
			DD	218890 A	20-02-1985
			DK	77884 A	29-08-1984
			EP	0117462 A	05-09-1984
			GR	81797 A	12-12-1984
			JP	59164779 A	17-09-1984
			US	4568687 A	04-02-1986
			ZA	8401447 A	31-10-1984
EP 0564356	A	06-10-1993	FR	2689508 A	08-10-1993
			AU	3554693 A	07-10-1993
			CA	2092852 A	02-10-1993
			CN	1081438 A	02-02-1994
			FI	931414 A	02-10-1993
			HU	64752 A	28-02-1994
			JP	6263743 A	20-09-1994
			MX	9301882 A	30-06-1994
			NO	931186 A	04-10-1993
			ZA	9302351 A	03-10-1994
DE 2652144	A	18-05-1978	KEINE		
JP 50157383	A	19-12-1975	JP	1177841 C	30-11-1983
			JP	57044672 B	22-09-1982

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**